

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1631

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Guilhem TOURNAIRE**

le 18 Octobre 2019

**EVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES**  
**PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE EN FRANCE**

Directeur de thèse : Dr Fabien DESPAS

**JURY**

Monsieur le Professeur	Laurent MOLINIER	Président
Madame le Professeur	Agnès SOMMET	Assesseur
Monsieur le Professeur	Bruno MARCHOU	Assesseur
Madame le Docteur	Aurore PERROT	Assesseur
Madame le Docteur	Maryse LAPEYRE-MESTRE	Suppléant
Monsieur le Docteur	Fabien DESPAS	Invité

## TABLEAU du PERSONNEL HU

**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III  
au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GEMESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Branche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOULTAUD Francis	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-François
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. RIRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DJUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDISUE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

### Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET T-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTE Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques



**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex.

Doyen : E. SERRANO

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

**P.U. - P.H.**  
2<sup>ème</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sotirine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURÀ-RIVIÈRE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anémie
M. BUSCAÏ Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Bédienne	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FÀGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAÏDI Monique	Histologie-Embryologie	Mme GÓMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUÏGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Dantologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Soins de la Santé et Prévention	M. SOLÈR Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RADUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugènia	Geriatrics et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrice	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SCHULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUG Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétricale		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Généraliste		

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AFOIL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOU Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Généraliste
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie, Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Salouane	Biochimie
Mme HITZEL Anna	Biophysique
M. IBIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSÉ Charlotte	Cancerologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DÜRDÜLY Julia

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Généraliste
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du développement et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du développement et de la reproduction
M. MDULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERQEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jean  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOLAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motako  
Dr LATROUS Léila

## *Serment d'Hippocrate*

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,  
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,  
de l'honneur et de la probité.  
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,  
mes confrères et la société.*

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**A notre Président du Jury, Monsieur le Professeur Laurent MOLINIER,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci pour votre encadrement et soutien durant toutes ces années d'internat. Merci de coordonner la spécialité variée et parfois déroutante qu'est la santé publique à Toulouse. Vous étiez la personne de choix pour présider ce jury et je vous remercie d'avoir accepté sans la moindre hésitation.

**A notre Directeur de Thèse, Monsieur le Docteur Fabien DESPAS,**

Merci Fabien d'avoir accepté de me confier ce travail, du master 2 jusqu'à la thèse.

D'une disponibilité sans faille, et toujours d'humeur bienveillante, tu as constamment été une aide précieuse. De mon premier semestre dans le service de pharmacologie jusqu'à cette thèse, ton encadrement a été sans cesse rassurant et pragmatique.

**A Madame le Professeur Agnès SOMMET,**

Je t'adresse toute ma reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Tu me fais le plaisir et l'honneur de critiquer ce travail. Je sais que le sujet de la vaccination, et les maladies infectieuses au sens large, t'intéressent particulièrement.

**A Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU,**

Merci, Professeur, d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Votre expertise infectiologique me paraît essentielle pour juger de la pertinence clinique et de la justesse de nos déductions. Le sujet de la vaccination est l'un de vos chevaux de bataille et j'ai hâte d'entendre vos critiques sur ce travail.

**A Madame le Docteur Aurore PERROT,**

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury.

Merci d'avoir accepté si promptement de juger ce travail. Votre expertise du myélome multiple permettra de critiquer de façon intelligente et congruente ce travail, et d'en tirer les conclusions nécessaires pour la prise en charge des patients atteints par cette pathologie.

**A Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE,**

Je vous remercie d'avoir si prestement accepté de siéger à ce jury.

Merci pour votre aide à la compréhension du SNDS et pour vos suggestions concernant la rédaction de l'article. Soyez assurée de toute ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

**A mes Collègues,**

**Au service de Pharmacologie Clinique,**

Au Professeur Jean-Louis Montastruc, qui avec rigueur transmet sa passion auprès de tous. A François, pour son intérêt porté auprès des internes de santé publique. A mes co-internes lors de ce premier semestre, et notamment Guillaume, qui me fait la joie d'être venu de Lyon pour assister à ma soutenance. A Cécile, pour son aide dans le maniement de SAS et du SNDS. Merci à l'ensemble de l'équipe du CRPV.

**A ONCOMIP, désormais Onco-Occitanie,**

A Eric, probablement l'un des meilleurs chefs que j'aie jamais côtoyé ! A tes blagues sans filtre et ton humeur toujours malicieuse ! A Pierre, et au reste de l'équipe et notamment, Florence, Sophie, Edvie, Jérôme, Karine, Véronique, Isabelle et Atika.

**Au service des maladies infectieuses et tropicales,**

A Guillaume, qui n'a malheureusement pas pu se libérer pour cette thèse. Au Professeur Delobel et tous les autres séniors du service qui ont participé à ma formation : Muriel, Pauline, Alexa, Lucie et Lydie. A mes co-internes lors de ce stage : Paul, Chloé, Louis, Eva, Julien, Colleen et Marie.

**A Pierre Fabre Dermatologie,**

Et plus particulièrement la direction médicale : Alain, Fabienne, Nathalie et Nadège.

**Au MEDES,**

Aux Docteurs Beck et Costes-Salon, aux IDE et notamment David, et à tout le reste de l'équipe.

**A mes co-internes,**

A Rebecca, unique survivante de la promo 2014. A Jérémy, toujours « plein de ressources ». A Maxime, pour m'avoir laissé porter sa médaille. Aux plus ancien(ne)s : Laurine, Hélène, Benjamin, Mathieu. Aux plus jeunes : Eugénie, Cyrielle, Emmanuel, Vincent.

A Adeline, merci d'avoir animé tous ces cours de DES.

A Pierre, même si tu n'es plus officiellement en santé pub, on sera peut-être collègues peut-être dans un labo dans quelques années.

**A mes Amis,**

**A la team Pierre Ardit,**

A Sarah, John et Laura, pour la passion commune de l'île de la tentation !

**A ceux de Raymond Naves,**

A Stéphane, pour tes bons goûts musicaux et ta constance dans l'organisation de tes anniversaires !

A Seb, alias Radek Stepanek, et tes services-volées de shooter(s).

A Antoine, probablement en train de vadrouiller aux 4 coins du monde !

**A ceux du HBCC,**

A Max, toujours dans les bons coups sur et en dehors du terrain, avec des coups d'éclats remarquables à Pins-Justaret ou lors de barbues !

A Jej, difficile de résumer en une phrase, mais disons que tu as toujours répondu présent, un peu comme le héros dans The Raid, ou Matt Le Tissier, ou carrément Zergkiller. Même quand je ramène 2 pichets de bière au Melting Pot et que tout le monde se barre !

**Aux Ranguellois,**

A Thomas « Mav », pour les tours de voiture avec System Of A Down et le coop de Resident Evil 5.

A Marine et Marion, toujours fancy et dans les bons plans culinaires. Je n'oublie pas vos époux respectifs, Charles le négociateur et Vincent Farmer !

A Charvo, tu restes à mes yeux un esprit démesurément sportif, et la réception de textos fait naître chez toi des souvenirs de buts en plein multiplex ! En n'oubliant pas Clémence, et sa passion des serpents volcaniques !

A Rémy, pour tes compétences linguistiques et événementielles. Jamais commander une margarita ou manger des maquereelles sauce tomate n'aura été aussi divertissant qu'avec toi ! On s'amuse plus qu'à une soirée au Reggae Bar ! Et merci à Cécile d'être restée à Toulouse et d'avoir contraint le zigoto à revenir régulièrement.

Que dire pour le dernier, Vidal, QV, Widade... En plus d'être facteur et d'apprécier les « chinese cup », je ne peux qu'encenser ton esprit finaud et railleur ! Ton amitié est sans pareille et Charvo sait que l'on peut compter sur toi des années plus tard pour venger un affront urinaire ! Et merci à Caro de canaliser l'animal. Il aime les chats tu sais.

**A ma Famille,**

**A ma belle-famille,**

A Hugo et Marie-Alice, A Sylvie et Yann.

**A mes oncles et tantes,** venus spécialement ce jour,

Monique et Philippe, Martine et Michel, Mireille et Charles, Nicole et Jacques.

Une pensée émue pour mes grands-parents également.

**A mes sœurs,** pour m'avoir ouvert la voie des études médicales,

A Laurianne, pour m'avoir initié, dans ton infaillible générosité, aux joies de la Carlsberg il y a maintenant une dizaine d'années. A Mathieu, toi tu prends le relais avec le Calvados. A Raphaël et Marius, neveux énergiques !

A Emilie, pour ton soutien et ton exemple de persévérance qui m'a très souvent inspiré. A Bruno, pour tes entremets toujours plus créatifs. A Benjamin, le premier de mes neveux, et à Mathilde, filleule grâce à qui j'ai découvert l'étendue des produits dérivés de la Reine des Neiges !

**A mes parents,**

Je pense qu'il a fallu que je devienne assez âgé pour apprécier pleinement le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon existence ! J'espère avoir hérité ne serait-ce que d'un peu de votre capacité à avancer dans la vie ; je me pense cela dit bien incapable de quantifier tout ce que vous m'avez appris. Encore merci pour toute la confiance que vous m'accordez, et pour l'amour que vous me portez. Dire que cet amour est inconditionnel constitue en soi un bel euphémisme.

**A Laure-Anne,**

*Last, but certainly not least.*

Parce qu'il est un bonheur qui ne peut se transcrire sur le papier. Jamais un cœur n'aura été plus pur et généreux que le tien. T'avoir à mes côtés est une chance inestimable, dont je savoure tous les instants. Merci de me donner jour après jour tant d'amour et tant de force, sans toi tout ce travail n'aurait été possible. C'est peu dire que tu es toujours présente pour me soutenir dans les moments de doute. Tu m'es indispensable.

# TABLE DES MATIERES

<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>20</b>
<b>PARTIE I : ETAT DES LIEUX SUR LE MYELOME MULTIPLE ET SA PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>24</b>
1. DEFINITION .....	25
2. EPIDEMIOLOGIE.....	26
3. FACTEURS DE RISQUE .....	29
4. ISOTYPE.....	30
5. DIAGNOSTIC.....	31
5.1. <i>Histoire naturelle</i> .....	31
5.2. <i>Critères diagnostiques</i> .....	32
5.2.1. Diagnostic de MGUS .....	32
5.2.2. Diagnostic de SMM .....	33
5.2.3. Diagnostic de MM actif.....	34
5.3. <i>Signes cliniques et complications</i> .....	37
5.3.1. Symptômes révélateurs .....	37
5.3.2. Atteinte osseuse.....	37
5.3.3. Hypercalcémie.....	39
5.3.4. Insuffisance rénale.....	39
5.3.5. Syndrome d'insuffisance médullaire .....	41
5.3.6. Syndrome tumoral.....	41
5.3.7. Infections.....	41
5.3.8. Evénements thromboemboliques.....	43
5.3.9. Syndrome d'hyperviscosité .....	43
5.3.10. Atteinte neurologique .....	44
5.3.11. Cryoglobulinémie.....	45
5.4. <i>Signes biologiques</i> .....	45
5.4.1. Hémogramme.....	45
5.4.2. Myélogramme .....	46
5.4.3. Cytogénétique sur moelle.....	47
5.4.4. Composant monoclonal.....	48
5.4.5. Autres examens biologiques.....	49
5.5. <i>Signes radiologiques</i> .....	51
5.5.1. Types d'imagerie.....	51
5.5.2. Aspect des lésions .....	53
5.5.3. Complications osseuses et neurologiques.....	54
6. PRESENTATIONS CLINIQUES.....	55
6.1. <i>Selon l'immunoglobuline monoclonale</i> .....	55
6.2. <i>MM ostéocondensant</i> .....	55
6.3. <i>Syndrome POEMS</i> .....	56
6.4. <i>Plasmocytomes solitaires</i> .....	56
6.5. <i>Leucémie à plasmocytes</i> .....	58
6.6. <i>MM avec cellules plasmocytaires circulantes</i> .....	58
7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	60
7.1. <i>Gammopathies monoclonales avec retentissement rénal</i> .....	60
7.2. <i>Amylose AL</i> .....	61
8. PRONOSTIC.....	63
8.1. <i>International Scoring System (ISS)</i> .....	63
8.2. <i>Pronostic cytogénétique</i> .....	63
8.3. <i>Revised ISS (R-ISS)</i> .....	65
8.4. <i>ISS gériatrique</i> .....	65

8.5.	<i>Lésions osseuses</i> .....	67
9.	INDICATIONS POUR LE TRAITEMENT .....	68
10.	TRAITEMENT D'UN MM NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUE .....	69
10.1.	<i>Traitement initial des patients éligibles à l'ASCT</i> .....	73
10.1.1.	Associations contenant du bortézomib .....	74
10.1.2.	Lénalidomide et dexaméthasone faible dose (Rd).....	74
10.1.3.	Carfilzomib lénalidomide dexaméthasone (KRd) .....	75
10.1.4.	Autres combinaisons .....	76
10.1.5.	Recommandations .....	76
10.2.	<i>Traitement initial des patients non éligibles à l'ASCT</i> .....	77
10.2.1.	Associations contenant du bortézomib .....	77
10.2.2.	Lénalidomide et dexaméthasone (Rd) .....	78
10.2.3.	Associations à base de melphalan .....	78
10.2.4.	Recommandations .....	78
10.3.	<i>Greffe de cellules souches hématopoïétiques</i> .....	79
10.3.1.	ASCT .....	79
10.3.2.	Traitement de consolidation post-greffe.....	80
10.3.3.	Allogreffe de cellules souches.....	80
10.3.4.	Recommandations .....	80
10.4.	<i>Traitement d'entretien</i> .....	81
11.	RECHUTE ET RECHUTE REFRACTAIRE .....	83
11.1.	<i>Associations contenant du bortézomib</i> .....	85
11.2.	<i>Carfilzomib</i> .....	86
11.3.	<i>Ixazomib</i> .....	86
11.4.	<i>Pomalidomide</i> .....	87
11.5.	<i>Daratumumab</i> .....	87
11.6.	<i>Elotuzumab</i> .....	88
11.7.	<i>Doxorubicine</i> .....	89
11.8.	<i>Panobinostat</i> .....	89
11.9.	<i>Autres options thérapeutiques</i> .....	89
11.10.	<i>Thérapeutiques émergentes</i> .....	90
11.11.	<i>Recommandations</i> .....	90
12.	CRITERES DE REPONSE.....	92
12.1.	<i>Profondeur de la réponse et survie à long terme</i> .....	92
12.2.	<i>Détection de la MRD dans la moelle osseuse</i> .....	92
12.3.	<i>Définition d'une RC MRD négative</i> .....	93
12.4.	<i>Détection d'une maladie extramédullaire</i> .....	93
13.	SURVIE .....	95
14.	PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES .....	99
14.1.	<i>Déficit immunitaire</i> .....	99
14.2.	<i>Infections bactériennes</i> .....	100
14.3.	<i>Infections virales</i> .....	101
14.4.	<i>Infections opportunistes</i> .....	101
14.5.	<i>Vaccinations</i> .....	101

**PARTIE II : LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE (SNDS)  
UTILISE A DES FINS DE RECHERCHE..... 103**

1.	PRESENTATION DU SNDS .....	104
1.1.	<i>Données de la base SNIIRAM</i> .....	104
1.2.	<i>Données du PMSI</i> .....	105
1.3.	<i>Données du CépiDC</i> .....	106
1.4.	<i>Autres données</i> .....	107
1.5.	<i>Lien entre les différentes bases de données</i> .....	107
2.	MODALITES D'ACCES AU SNDS .....	108

3.	LE SNDS UTILISE A DES FINS DE RECHERCHE.....	109
3.1.	<i>Forces</i> .....	109
3.2.	<i>Limites</i> .....	110
3.3.	<i>Intérêt du SNDS dans la mesure de l'exposition médicamenteuse</i> .....	112
4.	CONCLUSION.....	115

**PARTIE III : EVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE DES  
PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE EN FRANCE, A PARTIR DES  
DONNEES DU SNDS DE 2010 A 2015 ..... 116**

1.	ABSTRACT.....	117
2.	INTRODUCTION.....	118
3.	METHODS.....	120
3.1.	<i>Data sources</i> .....	120
3.2.	<i>Selection of MM incident cases</i> .....	120
3.3.	<i>Observation and study periods</i> .....	121
3.4.	<i>Definition of outcomes</i> .....	122
3.5.	<i>Covariates</i> .....	123
3.6.	<i>Analyses</i> .....	124
4.	RESULTS.....	125
4.1.	<i>Characteristics of MM patients</i> .....	125
4.2.	<i>Vaccine use in MM patients</i> .....	125
4.3.	<i>Factors associated with vaccination</i> .....	127
5.	DISCUSSION.....	131
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>135</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>136</b>

# GLOSSAIRE

**18-FDG** : 18-FluoroDésoxyGlucose

**ALD** : Affection de Longue Durée

**ASCT** : *Autologous Stem-Cell Transplantation* (Autogreffe de cellules souches)

**ATC** : *Anatomical Therapeutical Chemical* (Classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments)

**AVK** : Anti-Vitamine K

**CCAM** : Classification Commune des Actes Médicaux

**CépiDC** : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision

**CIP** : Code Identifiant de Présentation

**CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CRAB** : *Calcium (elevated), Renal failure, Anemia, Bone lesions* (Hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, lésions osseuses)

**CRP** : *C Reactive Protein* (Protéine C réactive)

**DA** : Diagnostic Associé

**DCIR** : Datamart de Consommation Inter Régimes

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DP** : Diagnostic Principal

**DPd** : Daratumumab, Pomalidomide, Dexamthésaone

**DR** : Diagnostic Relié

**ECG** : Electrocardiogramme

**ECOG** : *Eastern Cooperative Oncology Group*

**EPO** : Erythropoïétine

**EPS** : Electrophorèse des Protéines Sériques

**EPU** : Electrophorèse des Protéines Urinaires

**ERd** : Elotuzumab, Lénalidomide, Dexaméthasone

**FISH** : *Fluorescence in situ hybridization* (Hybridation fluorescente in situ)

**G-CSF** : *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (Facteur de stimulation des granulocytes)

**GHS** : Groupes Homogènes de Séjour

**GVDH** : *Graft Versus Host Disease*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HIB** : *Haemophilus Influenzae* de type B

**HSV** : *Herpes Simplex Virus*

**IFM** : Intergroupe Francophone du Myélome

**Ig** : Immunoglobuline

**IKZF** : *IKaros Zinc Finger proteins*

**IL** : Interleukine

**IMF** : *International Myeloma Foundation* (Fondation Internationale sur le Myélome)

**IMiDs** : Médicaments immunomodulateurs contenant un groupe imide

**IMWG** : *International Myeloma Working Group* (Groupe de travail international sur le myélome)

**INR** : *International normalized ratio*

**Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**IP** : Inhibiteur du Protéasome

**IRd** : Ixazomib, Lénalidomide, Dexaméthasone

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ISS** : *International Scoring System*

**KPd** : Carfilzomib KYPROLIS®, Pomalidomide, Dexaméthasone

**KRd** : Carfilzomib KYPROLIS®, Lénalidomide REVLIMID®, Dexaméthasone

**MCO** : Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie du PMSI

**MGRS** : *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance* (Gammopathie monoclonale de signification rénale)

**MGUS** : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (Gammopathie monoclonale de signification indéterminée)

**MH** : Moelle Hématopoïétique

**MM** : Myélome Multiple

**MP** : Melphalan, Prednisone

**MPT** : Melphalan, Prednisone, Thalidomide

**MRD** : *Minimal Residual Disease*

**MSA** : Mutualité Sociale Agricole

**NABM** : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

**NIR** : Numéro d'Inscription au Répertoire

**OAF** : *Osteoclast-Activating Factor* (Facteur d'activation des ostéoclastes)

**PAD** : Bortézomib, doxorubicine (= Adriamycine), Dexaméthasone

**PCT** : Procalcitonine

**Pd** : Pomalidomide, Dexaméthasone

**PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**POEMS** : *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes* (Polyneuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie monoclonale, anomalie cutanée)

**PTI** : Purpura Thrombopénique Immunologique

**RC** : Réponse Complète

**R-ISS** : *Revised International Scoring System*

**RSI** : Régime Social des Indépendants

**SG** : Survie Globale

**SLAMF7** : *Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7*

**SLM** : Sections Locales Mutualistes

**SMM** : *Smoldering Multiple Myeloma* (Myélome multiple indolent)

**SNDS** : Système National des Données de Santé

**SNIRAM** : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

**SNP** : *single nucleotide polymorphism*

**SP** : *Streptococcus Pneumoniae*

**SSP** : Survie Sans Progression

**SWOG** : *SouthWest Oncology Group*

**T2A** : Tarification A l'Activité

**TDM** : TomoDensitoMétrie

**TEP** : Tomographie par Emission de Positrons

**TNF $\alpha$**  : *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ )

**TRAP** : *Timing of the relapse, response to prior therapy, aggressiveness of the relapse, and performance status*

**VCd** : Bortézomib VELCADE®, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

**VDT-PACE** : Bortézomib VELCADE®, Dexaméthasone, Thalidomie, Cisplatine, Doxorubicine (=Adriamycine), Cyclophosphamide et Etoposide

**VEGF** : *Vascular Endothelial Growth Factor*

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**VMP** : Bortézomib VELCADE®, Melphalan, Prednisone

**VRd** : Bortézomib VELCADE®, Lénalidomide REVLIMID®, Dexaméthasone

**VS** : Vitesse de Sédimentation globulaire

**VTd** : Bortézomib VELCADE®, Thalidomide, Dexaméthasone

**VZV** : *Varicella Zoster Virus* (Virus de la varicelle et du zona)

# INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes tumoraux clonaux envahissant la moelle hématopoïétique, et produisant le plus souvent une immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines [1]. En France, le nombre annuel de nouveaux cas est estimé à près de 5 000 patients (4 888 nouveaux cas en 2012) [2]. Le MM représente ainsi 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes, lui conférant la deuxième place en termes de fréquence derrière les lymphomes dans cette catégorie [1]. L'incidence du MM en France n'a cessé d'augmenter de façon constante au cours des 4 dernières décennies [2].

Le MM demeure une pathologie incurable dont les patients décèdent à plus ou moins long terme. Historiquement, le melphalan a été le premier médicament efficace à être utilisé dans la prise en charge du MM, dans les années 1958 [3]. La prednisone à forte dose, d'abord seule, puis en association au melphalan a été introduite dans le traitement du MM en 1967 [4]. Durant la trentaine d'années qui suit, plusieurs associations entre prednisone et agents alkylants ont été testées, mais la survie médiane restait aux alentours des 30 mois [5].

Cependant depuis une quinzaine d'années, la pratique courante de l'autogreffe de cellules souches (ASCT) hématopoïétiques, associée à la mise sur le marché de nouveaux médicaments, tels que le lénalidomide ou le bortezomib, ont amélioré significativement la survie totale [6–9]. Ainsi, la survie nette à 5 ans en France est passée de 40 % pour les patients diagnostiqués entre 1995 et 1998 à 49 % pour ceux diagnostiqués entre 2005 et 2010. Après standardisation, les chiffres passent à 43 % et 54 % respectivement [10].

Du fait de l'amélioration de la prise en charge hématologique et de l'amélioration de la survie des patients, de nouvelles problématiques ont émergé, notamment celles concernant la

prise en charges des thromboses, des neuropathies, ou bien encore des infections [11]. Les infections représentent ainsi la cause principale de décès chez les patients atteints de MM [12,13]. Lors d'une étude regroupant plus de 3 000 patients atteints de MM, Augustson et al ont observé 45 % de décès précoces (dans les 6 mois suivants le diagnostic) attribuables à des infections [14]. Les patients atteints de MM présentent du fait de leur pathologie une immunodépression humorale, en rapport avec une hypogammaglobulinémie polyclonale liée à des troubles de lymphocytes B. Ils présentent également par ailleurs un déficit de l'immunité cellulaire lié à des anomalies atteignant les lymphocytes T, les cellules dendritiques, mais aussi les lymphocytes NK [15]. Le MM est précédé par un état pré-myélomateux, appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Des études récentes ont montré un risque accru d'infections chez les patients atteints de MGUS, mettant en évidence le rôle précoce du syndrome lymphoprolifératif dans l'immunodépression [16,17]. Par ailleurs, il a été observé que les patients atteints de MM présentent une réponse immune altérée, à la fois aux infections et aux vaccins, qui est prédictive d'une fréquence plus élevée d'infections [18,19].

Au-delà de l'immunodépression inhérente au syndrome lymphoprolifératif, les patients MM présentent une immunodépression en rapport avec les traitements de leur pathologie. Le traitement du MM intègre des médicaments immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), des inhibiteurs du protéasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), des glucocorticoïdes à fortes doses (dexaméthasone, prednisone), des anthracyclines (doxorubicine), ainsi que des agents alkylants de type moutardes azotées (cyclophosphamide, bendamustine, melphalan). De nouvelles études ont d'ailleurs montré un changement de spectre des pathogènes à l'origine d'infections chez les patients atteints de MM, probablement en rapport avec une intensification des prises en charges thérapeutiques, et suggérant un risque augmenté d'infection lié à l'utilisation des nouveaux médicaments mis sur le marché

[13,20,21]. Le recours de plus en plus fréquent à l'ASCT est également mis en cause [22]. Enfin, les patients atteints de MM sont souvent âgés de plus de 70 ans et l'âge avancé représente également un facteur de risque d'infection [23].

Les vaccins demeurent à l'heure actuelle la première ligne de prévention contre les pathologies infectieuses telles que la grippe ou les pneumonies aiguës. Cependant, l'utilisation optimale des vaccins dans le cadre de pathologies cancéreuses impliquant le système immunitaire, et pour lesquelles les patients sont lourdement traités, reste controversée [24]. Néanmoins, du fait de la sensibilité accrue aux bactéries encapsulées des patients MM, et en dépit d'une réponse immunitaire altérée aux vaccins [25], la Mayo Clinic en 2002 [26], puis l'International Myeloma Working Group (IMWG) en 2014 [27], recommandent trois vaccinations dirigées contre la grippe, le *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque, SP) et l'*Haemophilus influenzae* de type B (HIB).

Il n'existe cependant à notre connaissance aucune étude populationnelle concernant le suivi de ces recommandations vaccinales, que ce soit au niveau national ou international. De même, de nouvelles études sont nécessaires afin d'évaluer l'impact de ces vaccinations sur la réduction du nombre d'infections chez les patients atteints de MM et sur les éventuelles adaptations de schéma de vaccination, notamment concernant la vaccination anti-grippe « boostée » par une seconde injection [28,29].

La première partie de ce travail visera à établir un état des lieux sur le MM, sa prise en charge et la gestion des complications infectieuses en rapport avec cette pathologie.

La seconde partie traitera du SNDS et de son utilisation à des fins de recherche et notamment dans le cadre d'études pharmaco-épidémiologiques.

La troisième et dernière partie de ce travail de thèse présentera les données nationales issues du SNDS (Système National des Données de Santé), sur six années de données, de 2010 à 2015 inclus.

L'objectif principal a été d'évaluer le taux de vaccination anti-grippe, anti-SP et anti-HIB dans les 24 mois suivant le diagnostic de MM à parti des données du SNDS.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire la population prise en charge pour un MM en France
- Décrire les vaccins délivrés au sein de cette population
- Identifier les facteurs associés au suivi des trois recommandations vaccinales, puis à une vaccination anti-SP ou anti-HIB, plus spécifiques du MM

**PARTIE I : ETAT DES LIEUX SUR LE  
MYELOME MULTIPLE ET SA PRISE EN  
CHARGE**

# 1. Définition

Le myélome multiple, anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes tumoraux clonaux envahissant la moëlle hématopoïétique [1]. Ces plasmocytes sécrètent une protéine monoclonale détectable dans le sang et/ou les urines [12]. Il peut être précédé par un état « prémyélomateux » appelé « gammopathie monoclonale de signification indéterminée », et un état « indolent » ou d'autres présentations plus rares telles que le plasmocytome [1].

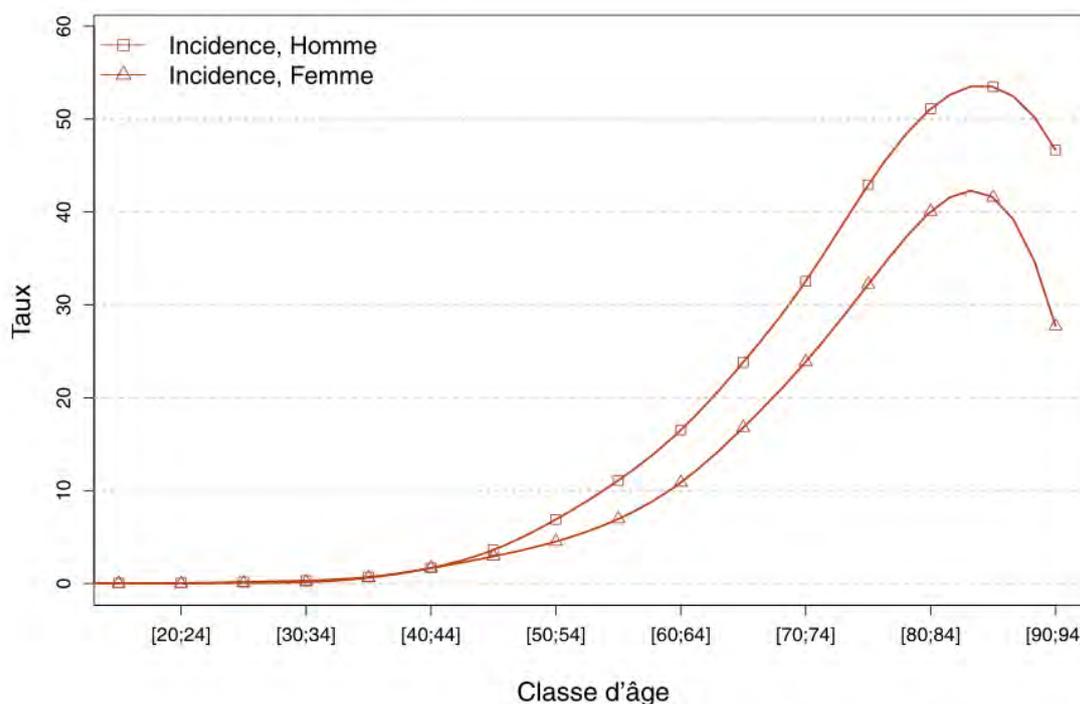
Les principales caractéristiques du MM résultent de l'accumulation anormale de cellules myélomateuses dans la moelle hématopoïétique (MH), entraînant [30] :

- Des perturbations fonctionnelles de la MH se traduisant par une anémie et/ou une leuco-thrombopénie ;
- Une destruction et invasion de l'os et des zones situées autour de la MH ;
- Production et libération de protéine monoclonale des cellules myélomateuses dans la circulation sanguine et/ou dans l'urine ;
- Altération des fonctions immunitaires, se traduisant par une hypogammaglobulinémie et une susceptibilité accrue aux infections. Le risque d'infection est en parallèle favorisé par la leucopénie.

## 2. Epidémiologie

Le MM représente environ 1% de tous les cancers, et 10% de toutes les hémopathies malignes, ce qui en fait l'hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes [31]. Dans la majorité des pays occidentaux et industrialisés, l'incidence annuelle du MM est de l'ordre de 4 à 7 pour 100 000 habitants, et inférieure à 1 pour 100 000 habitants en Chine [32]. En France en 2018, le nombre annuel de cas incidents de MM a été estimé à 5 422, dont 52 % chez des hommes. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale du MM sont de 4,2 chez l'homme et de 2,9 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,4 (*Tableau 1*). La médiane d'âge de survenue d'un MM est de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Les taux d'incidence dépassent 5 pour 100 000 personnes-années après l'âge de 50 ans dans les deux sexes pour atteindre au maximum respectivement 53,5 et 41,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme après 85 ans (*Figure 1*) [33].

*Figure 1. Incidence du MM et plasmocytome par âge en France en 2018 [33]*

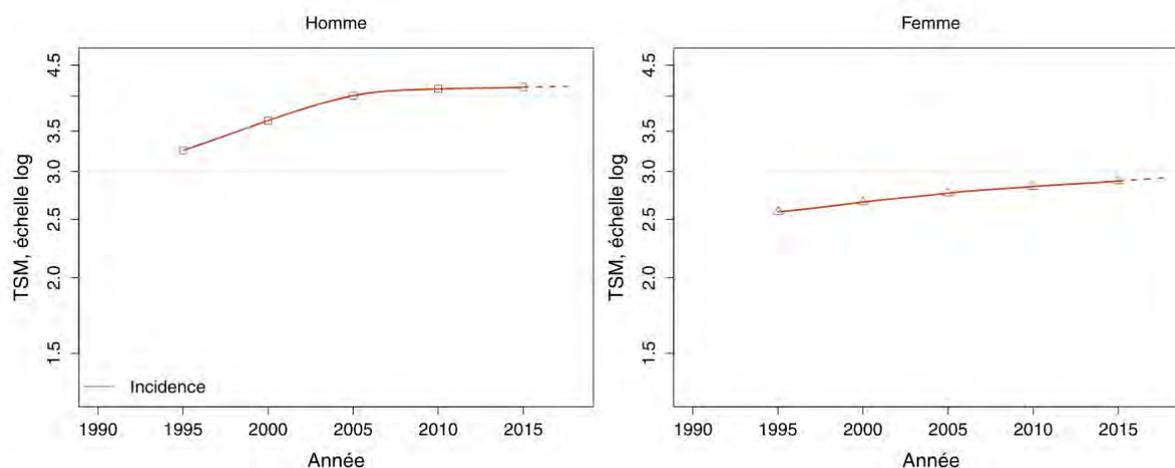


**Tableau 1.** Principaux indicateurs du MM et plasmocytome en France en 2018 [33]

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
<b>INCIDENCE</b>				
<b>Homme</b>	9,0 [8,3 ; 9,7]	6,2 [5,8 ; 6,7]	4,2 [3,9 ; 4,5]	2 822 [2 619 ; 3 041]
<b>Femme</b>	7,8 [7,3 ; 8,3]	4,4 [4,1 ; 4,7]	2,9 [2,7 ; 3,2]	2 620 [2 451 ; 2 796]

Le MM est une maladie dont l'identification est assez bien reconnue et ancienne pour que les tendances puissent être décrites depuis 1980 [34]. Il a ainsi été observé une augmentation constante des taux d'incidence en France entre 1995 et 2018, et ce dans les deux sexes. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale ont ainsi progressé de 3,3 à 4,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,6 à 2,9 pour 100 000 personnes-années chez la femme (*Tableau 2, Figure 2*), correspondant à une augmentation annuelle respectivement de 1,1 % et 0,6 % chez l'homme et la femme [33].

**Figure 2.** Tendence chronologique de l'incidence du MM et du plasmocytome en France [33]



**Tableau 2. Taux d'incidence standardisés du MM et plasmocytome en France selon l'année**  
[33]

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
<b>INCIDENCE</b>								
<b>Homme</b>	3,3	3,6	4,0	4,1	4,1	4,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,1 [-0,7 ; 0,9]
<b>Femme</b>	2,6	2,7	2,8	2,8	2,9	2,9	0,6 [0,1 ; 1,0]	0,4 [-0,2 ; 1,1]

L'incidence du MM et plasmocytome en France se situe dans des taux comparables à ceux du Royaume-Uni [35], des pays scandinaves [36] et un peu moins élevé qu'aux États-Unis [37]. Ceci est plus que probablement lié à une proportion plus élevée de la population noire aux États-Unis chez qui l'incidence du myélome est presque deux fois plus élevée que chez les Caucasiens [38].

### **3. Facteurs de risque**

L'étiologie du MM reste en grande partie inconnue en dehors des rôles établis, d'un antécédent personnel de MGUS ou le fait d'appartenir à la population noire [39]. Certaines données laissent suggérer que, contrairement aux leucémies aiguës, le MM peut survenir après un temps de latence extrêmement long, après une exposition aux radiations ionisantes [40]. Une association avec les pesticides a été aussi observée [41,42]. Une association avec un polymorphisme génétique situé sur le chromosome 8 a également été mise en évidence dans une population caucasienne. Ce locus est impliqué également dans la survenue d'autres cancers [43].

Même si le MM ne se transmet pas de génération en génération, un antécédent familial au premier degré d'hémopathie lymphoïde ou de myélome constitue un facteur de risque [44]. Il n'est pas recommandé de dépister systématiquement une famille lorsqu'un membre est identifié. L'évolution du MM chez un membre d'une famille ne préjuge pas de l'évolution chez un autre membre [1].

## 4. Isotype

Environ 55 % des MM présentent un isotype de l'immunoglobuline de type G (IgG), 25 % de type IgA, 15 % sont purement à chaînes légères et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non sécrétants ou non excrétants, biclonaux, IgD, IgM, IgE) (**Tableau 3**) [1].

Un pic monoclonal d'isotype IgM doit faire évoquer en premier lieu une autre hémopathie, en particulier la maladie de Waldenström. Cependant, il peut se voir dans pratiquement toutes les hémopathies malignes lymphoïdes et les lymphoproliférations de phénotype B.

Concernant les chaînes légères, le type  $\kappa$  est deux fois plus fréquent que le type  $\lambda$ . Dans 90 % des cas, une protéinurie de chaînes légères est mise en évidence [32].

**Tableau 3.** *Isotype des protéines monoclonales* [30]

	%	Totals
1. Serum		
IgG	52	75%
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0.01	
2. Urine (Bence Jones or light chains only) types $\kappa$ and $\lambda$		11%
3. Two or more monoclonal paraproteins	< 1	2%
Heavy chains (G or A) only	< 1	
No monoclonal paraprotein	1	
4. IgM (rarely myeloma, typically associated with Waldenström's macroglobulemia)		12%
<b>Total</b>		<b>100%</b>

## 5. Diagnostic

### 5.1. Histoire naturelle

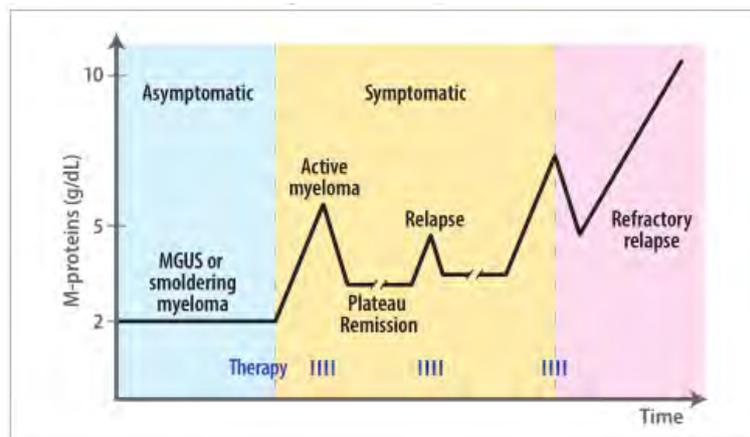
Le MM évolue habituellement à partir d'une MGUS ou d'un myélome multiple indolent (Smoldering Multiple Myeloma, SMM) [45]. Ces précurseurs du MM ont été définis par la présence d'une protéine monoclonale dans le sérum et/ou d'une prolifération plasmocytaire médullaire excessive, en l'absence de critères cliniques ou biologiques de MM symptomatique, de complications liées à la prolifération des plasmocytes ou d'une autre hémopathie lymphoproliférative.

Deux études ont prouvé qu'une MGUS précède de façon presque universelle le développement d'un MM [46,47]. Une MGUS est identifiable chez 0,1 % à 0,3 % des donneurs de sang sains de moins de 50 ans, et jusqu'à 7,5 % des sujets de plus de 85 ans [48].

Les MGUS sont associées à un risque de progression vers un MM (ou une autre hémopathie lymphoproliférative, telle que la maladie de Waldenström en cas de MGUS à IgM) évalué à environ 1% par an [48]. Certains facteurs associés à ce risque de progression vers le MM ont été identifiés, notamment la présence d'anomalies cytogénétiques, une aneuploïdie, un isotype non IgG, un pic monoclonal supérieur à 15 g/l, une infiltration plasmocytaire médullaire supérieure à 5 %, la présence de plasmocytes circulants, une hypogammaglobulinémie [49,50]. Les MGUS à chaînes légères ont un taux d'évolution en MM plus faible que les MGUS à immunoglobuline complète. La détection d'une protéinurie de Bence-Jones et l'augmentation rapide du pic monoclonal sont des facteurs péjoratifs [1].

Les SMM sont associés à un risque de progression vers un MM évalué à environ 10 % par an, mais ce groupe est très hétérogène [45]. Les phases d'évolution classique du MM sont présentées dans la **Figure 3**. Il est important de souligner qu'il peut exister de nombreuses périodes de réponse et de rémission.

**Figure 3.** Les différentes phases du MM [30]



## 5.2. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du MM ont été mis à jour en 2014 [51].

Pour affirmer le diagnostic de MM il est nécessaire d'avoir mis en évidence l'excès de plasmocytes clonaux, donc tumoraux, soit par un envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, soit par un plasmocytome osseux ou extra-osseux prouvé par une biopsie. La clonalité doit être prouvée par une restriction des chaînes légères libres  $\kappa$  ou  $\lambda$  en cytométrie de flux ou en immunohistochimie. La présence d'une protéine monoclonale dans le sang ou dans les urines n'est plus un critère diagnostique obligatoire, ni son taux [1].

### 5.2.1. Diagnostic de MGUS

Il repose sur les trois critères suivants, qui doivent impérativement être présents (**Tableau 4**) [51] :

- Immunoglobuline monoclonale sérique inférieure à 30 g/l ;
- Plasmocytes clonaux médullaires inférieurs à 10 % ;
- Absence d'atteinte d'organe cible imputable à la prolifération plasmocytaire.

En principe, l'imagerie osseuse et le myélogramme au diagnostic d'une MGUS ne sont pas systématiques et leur indication dépend de l'isotype ainsi que de la taille du pic monoclonal, permettant de classer les patients selon leur risque de progression vers un MM.

Pour les MGUS à bas risque, définies par un composant monoclonal IgG inférieur à 15 g/l et par un ratio de chaînes légères libres sériques normal, ces examens ne sont pas indiqués si l'examen clinique, l'hémogramme, la calcémie et la créatininémie sont compris dans les valeurs normales [49].

Pour les MGUS à risque intermédiaire ou élevé, définies par un composant monoclonal supérieur à 15 g/l, un isotype IgA ou IgM, la présence d'une hypogammaglobulinémie ou un rapport des chaînes légères libres sériques anormal, un myélogramme est recommandé afin de ne pas méconnaître un MM ou une autre hémopathie sous-jacente, ainsi qu'une imagerie de squelette axial à la recherche de lésions ostéolytiques [49].

**Tableau 4. Critères diagnostiques et classification des MGUS par l'IMWG [51]**

	Definition <sup>11</sup>	Progression rate	Primary progression events
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance <sup>20</sup>	Serum monoclonal protein (non-IgM type) <30 g/L Clonal bone marrow plasma cells <10%* Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder	1% per year	Multiple myeloma, solitary plasmacytoma, immunoglobulin-related amyloidosis (AL, AHL, AH)
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance <sup>21</sup>	Serum IgM monoclonal protein <30 g/L Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration <10% No evidence of anaemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or other end-organ damage that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder	1.5% per year	Waldenström macroglobulinaemia, immunoglobulin-related amyloidosis (AL, AHL, AH)
Light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance <sup>22</sup>	Abnormal FLC ratio (<0.26 or >1.65) Increased level of the appropriate involved light chain (increased κ FLC in patients with ratio >1.65 and increased λ FLC in patients with ratio <0.26) No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation Absence of end-organ damage such as hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, and bone lesions (CRAB) or amyloidosis that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder Clonal bone marrow plasma cells <10% Urinary monoclonal protein <500 mg/24 h	0.3% per year	Light chain multiple myeloma, immunoglobulin light-chain amyloidosis

### 5.2.2. Diagnostic de SMM

Il est basé sur la présence des éléments suivants (**Tableau 5**) :

- Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) supérieure ou égale à 30 g/l ou protéinurie de chaînes légères supérieure ou égale à 500 mg/24 h et/ou plasmocytes clonaux médullaires entre 10 et 60 % ;
- Absence d'événement définissant le myélome ou d'amylose AL.

Le risque pour un SMM reste l'évolution vers un MM actif. Avec les anciens critères diagnostiques, on estimait que cette évolution se produisait dans un délai de 2 à 5 ans. Avec les nouveaux critères diagnostiques de l'IMWG publiés en 2014 [51], ce délai devrait être plus long par le fait que les anciens « MM indolents à haut risque » sont désormais considérés comme actifs et traités comme tel.

Rajkumar *et al* ont également évoqué de nouveaux facteurs potentiellement prédictifs de progression d'un SMM [51] :

- Taux important de plasmocytes circulants ;
- Index prolifératif plasmocytaire élevé ;
- Anomalies cytogénétiques des plasmocytes et notamment translocation t(4 ;14), gain de 1q et délétion del(17p) ;
- Population plasmocytaire phénotypiquement anormale supérieure ou égale à 95 % dans la moelle osseuse, avec hypogammaglobulinémie ;
- Augmentation d'au moins 10 % du composant monoclonal sérique en 6 mois, ou diminution inexplicée d'au moins 25 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) accompagnée d'une augmentation du composant monoclonal urinaire ou de la concentration des chaînes légères libres sériques.

### **5.2.3. Diagnostic de MM actif**

Par MM actif, il faut entendre MM biologiquement actif, c'est-à-dire caractérisé par un risque imminent de développer une complication grave. C'est pourquoi le diagnostic de MM actif implique un traitement immédiat. Ce diagnostic repose sur la présence d'au moins un des éléments suivants (*Tableau 5*) [51] :

- Atteinte d'organe cible attribuable à la prolifération plasmocytaire, ou critères « CRAB », acronyme pour *calcemia, renal disease, anemia, bone lesions*. Les patients répondant aux critères CRAB sont le plus souvent symptomatiques :
  - Hypercalcémie : calcémie supérieure à 2,75 mmol/l (110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l au-dessus de la limite supérieure normale ;
  - Insuffisance rénale : clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 177  $\mu$ mol/l (> 20 mg/l) ;
  - Anémie : hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure normale ;
  - Lésions osseuses : présence d'au moins une lésion ostéolytique sur l'imagerie du squelette axial corps entier, sur les radiographies standards, sur un scanner (corps entier à faible taux d'irradiation), ou sur une tomographie par émission de positrons TEP-scanner (si MM non sécrétant ou non excréteur, si plasmocytome ou si maladie extramédullaire).
- Présence d'un ou plusieurs des biomarqueurs de malignité suivants :
  - 60 % ou plus de plasmocytes clonaux médullaires ;
  - Ratio de chaînes légères libres sériques  $\kappa/\lambda$  ou  $\lambda/\kappa$  supérieur ou égal à 100 ;
  - Plus d'une lésion osseuse focale de 5 mm ou plus sur une imagerie par résonance magnétique (IRM).

La mise à jour des critères a porté sur trois points [51] :

- Révision dans les critères CRAB de la définition de l'insuffisance rénale (diagnostiquée sur la valeur de la clairance de la créatinine et plus seulement sur celle de la créatininémie), et des lésions osseuses. Seules les lésions ostéolytiques sont désormais incluses dans les critères CRAB, la présence d'une ostéopénie sévère ou celle d'une fracture pathologique n'étant plus des critères assez solides, mais ces

lésions ostéolytiques peuvent être visualisées sur des radiographies standards, un scanner ou un TEP-scan ;

- Introduction de nouveaux critères définissant un MM actif qui, à la différence des critères CRAB, concernent souvent des patients asymptomatiques cliniquement : une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 60 %, ou un ratio chaîne légère clonale/non clonale supérieur ou égal à 100, ou la présence d'au moins deux lésions osseuses focales de 5 mm ou plus sur une IRM, constituent en effet trois facteurs associés à un très haut risque (supérieur à 80 %) d'apparition d'une atteinte d'organe ou d'un événement osseux lié au MM dans les deux ans suivant le diagnostic [52–55]. Ces critères correspondaient aux MM indolents à haut risque. Une étude a montré qu'un traitement précoce de ces MM permet d'allonger significativement la survie sans progression, et la survie globale, par rapport à une simple surveillance [56]. Il a donc été décidé de considérer ces critères comme de nouveaux critères de traitement du MM ;
- Suppression du critère obligatoire de mise en évidence d'un composant monoclonal dans le sang ou les urines. Ce critère n'est plus justifié car il ne s'applique pas aux MM non sécrétants (3 % des MM) et qu'il peut être remplacé par l'analyse de l'infiltrat médullaire, qui permet de démontrer la clonalité de la prolifération plasmocytaire [1].

**Tableau 5. Critères diagnostiques de SMM et de MM actif selon l'IMWG [51]**

Myélome multiple indolent	<p><i>Les deux critères doivent être présents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline sérique monoclonale (IgG ou IgA) <math>\geq</math> 30 g/dl ou protéinurie de chaînes légères <math>\geq</math> 500 mg/24 h et/ou plasmocytes clonaux médullaires 10–60 %</li> <li>- Absence d'« événement définissant myélome » ou d'amylose</li> </ul>
Myélome multiple actif	<p><i>Présence des trois critères :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Envahissement médullaire par au moins 10 % de plasmocytes clonaux, ou un plasmocytome osseux ou extraosseux prouvé par une biopsie</li> <li>- Preuve de la clonalité prouvée par une restriction des chaînes légères kappa ou lambda en cytométrie de flux, ou immunohistochimie</li> <li>- Présence d'au moins un événement définissant le myélome (anciennement myélome symptomatique) :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. hypercalcémie : calcémie <math>&gt;</math> 2,75 mmol/l (<math>&gt;</math> 110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10 mg/l) au-dessus de la limite supérieure</li> <li>2. insuffisance rénale : clairance de la créatinine <math>&lt;</math> 40 ml/min ou créatinine sérique <math>&gt;</math> 177 <math>\mu</math>mol/l (<math>&gt;</math> 20 mg/l)</li> <li>3. anémie : hémoglobine <math>&lt;</math> 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure</li> <li>4. lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies standards du squelette entier, un scanner, ou un TEP-scan</li> </ol> </li> <li>(b) ou biomarqueurs de malignité :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\geq</math> 60 % de plasmocytes clonaux médullaires</li> <li>2. ratio des chaînes légères libres sériques <math>\geq</math> 100</li> <li>3. <math>&gt;</math> une lésion focale d'au moins 5 mm sur une IRM</li> </ol> </li> </ul>

## 5.3. Signes cliniques et complications

### 5.3.1. Symptômes révélateurs

Lors du diagnostic, un tiers des patients sont asymptomatiques et la maladie est découverte fortuitement, le plus souvent lors de la détection d'un pic monoclonal sur une électrophorèse des protéines sériques (EPS) pratiquée pour un autre motif [57]. Un MM peut également être diagnostiqué lors d'un suivi de MGUS.

Lorsque la maladie est symptomatique, les manifestations cliniques révélatrices les plus fréquentes sont [57] :

- Les douleurs osseuses, habituellement intenses et siégeant dans les sites d'hématopoïèse active, à savoir le squelette axial : crâne, rachis, côtes, sternum, bassin, fémurs et humérus ;
- Les infections récidivantes, notamment ORL, sinusiennes ou bronchopulmonaires, souvent liées à des bactéries encapsulées (*Streptococcus Pneumoniae* ou *Haemophilus Influenzae*)
- L'altération de l'état général : très fréquente, elle est représentée par une asthénie (principalement liée à l'anémie), une anorexie et un amaigrissement supérieur ou égal à 5 % du poids habituel en 6 mois, ou de plus de 3 kg en 3 mois.

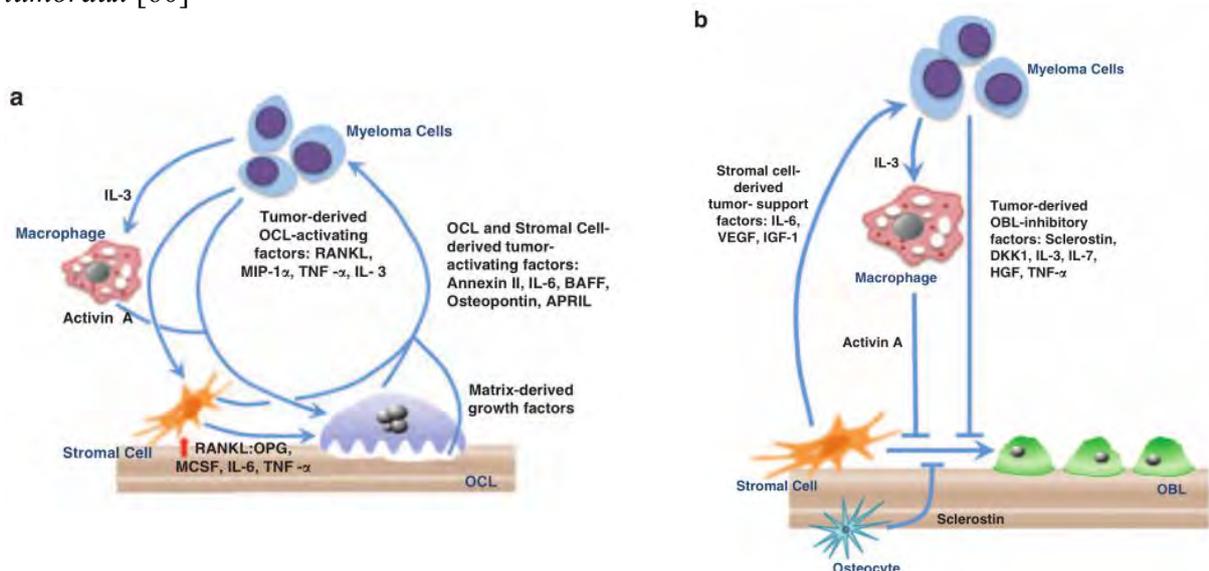
### 5.3.2. Atteinte osseuse

Les douleurs osseuses d'horaires mixtes sont présentes chez 70 % des patients au diagnostic ou plus tard dans l'histoire de la maladie et intéressent surtout le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent souvent le recours aux antalgiques de palier III et retentissent sur les capacités fonctionnelles. Les fractures pathologiques (spontanées ou provoquées par des efforts minimes) sont notées chez un tiers des patients et les tumeurs

osseuses (plasmocytomes osseux) sont également possibles. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral ou à un plasmocytome, alors responsables d'une épидурite dont le diagnostic est confirmé par l'IRM [58].

Il a été constaté au niveau des sites de lésions osseuses que le nombre de plasmocytes et d'ostéoclastes était anormalement élevé. Ces plasmocytes malins produisent en effet des *osteoclast-activating factors* (OAFs), qui sont un ensemble de cytokines (IL-1  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  et - $\beta$ ) et de chimiokines (MIP- $\alpha$ ). Ces OAFs associés aux processus d'adhésion intercellulaire (via l'intégrine  $\beta$ 3) permettent *in fine* d'activer les ostéoclastes (**Figure 4**) [59]. En parallèle de l'activation des ostéoclastes, les plasmocytes tumoraux induisent une inhibition des ostéoblastes (**Figure 4**) et par conséquent de l'ostéosynthèse, conduisant à un déséquilibre dans le remodelage osseux.

**Figure 4.** Activation des ostéoclastes (a) et inhibition des ostéoblastes (b) par les plasmocytes tumoraux [60]



### **5.3.3. Hypercalcémie**

L'hypercalcémie est présente lors du diagnostic dans près de 20 % des cas. Elle ne constitue pas un facteur de mauvais pronostic en elle-même mais peut induire une déshydratation par le biais d'un syndrome polyuropolydipsique, et *in fine*, précipiter l'apparition d'une insuffisance rénale de profil tubulaire (tubulopathie à cylindres myélomateux). Cette dernière évolue classiquement vers une insuffisance rénale terminale de sombre pronostic. Les symptômes d'hypercalcémie sont les suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, déshydratation, soif, syndrome polyuropolydipsique et dans de rares cas, confusion, somnolence, voire coma. L'électrocardiogramme (ECG) peut montrer un raccourcissement du QT avec risque de troubles du rythme ventriculaire.

Le principal mécanisme de l'hypercalcémie est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses. Dans une moindre mesure, la baisse du DFG et l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique contribuent aussi au développement de l'hypercalcémie.

### **5.3.4. Insuffisance rénale**

Une insuffisance rénale est présente chez environ 50 % des patients lors du diagnostic. 5 à 10 % des patients nécessitent un recours à l'hémodialyse lors du diagnostic, ce qui constitue un élément de sombre pronostic [61–63].

L'incidence de l'insuffisance rénale dépend principalement du type de l'immunoglobuline monoclonale : environ 25 % pour les MM à IgG, 30 % pour les MM à IgA, 50 % pour les MM à chaînes légères et jusqu'à 100 % pour les MM à IgD [1].

Les patients présentant une insuffisance rénale ont plus fréquemment une masse plasmocytaire importante, mais il existe souvent d'autres facteurs favorisants associés (déshydratation, hypercalcémie, bisphosphonates, médicaments néphrotoxiques tels que les

produits de contraste iodés, les aminosides, certains anti-hypertenseurs, les AINS...) [64–66]. Ce sont ces facteurs favorisants associés qui sont presque constamment l'élément déclencheur de la « catastrophe rénale », avec insuffisance rénale aiguë tubulaire préterminale ou terminale [64,66,67].

La cause la plus fréquente d'insuffisance rénale reste la tubulopathie à cylindres myélomateux. Elle est caractérisée par la précipitation dans les tubules distaux du rein de cylindres formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall (uromoduline) [67–69].

Les principales formes d'insuffisance rénale dans le MM sont les suivantes :

- Atteinte pré-rénale (insuffisance rénale fonctionnelle) par déshydratation extracellulaire, liée notamment à l'hypercalcémie ou à des pertes digestives (vomissements) ;
- Atteinte rénale de profil tubulaire, en rapport avec une tubulopathie myélomateuse (tubes distaux) ou avec une nécrose tubulaire aiguë (typiquement après utilisation de produits de contraste iodés), plus rarement avec un syndrome de Fanconi (tubulopathie proximale microcristalline) ;

D'autres formes d'insuffisance rénale peuvent cependant être observées :

- Atteinte rénale de type glomérulaire : amylose AL, syndrome de Randall (dépôts non organisés monotypiques de chaînes légères et/ou lourdes), glomérulopathie à dépôts organisés non amyloïdes d'immunoglobulines, d'organisation microtubulaire, atteinte glomérulaire des cryoglobulinémies ;
- Atteinte post-rénale : lithiase consécutive à une hypercalcémie prolongée.

### **5.3.5. Syndrome d'insuffisance médullaire**

Le syndrome anémique est fréquent. Il associe une pâleur à des signes fonctionnels anoxiques (asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie, souffle cardiaque anorganique) [70]. Un syndrome hémorragique peut également être présent.

### **5.3.6. Syndrome tumoral**

L'hypertrophie des organes hématopoïétiques est rare dans le MM. De façon exceptionnelle, d'autres sites ou organes, peuvent être le siège de lésions ou tumeurs plasmocytaires (localisations neuroméningées, pleurales, cutanéomuqueuses...).

### **5.3.7. Infections**

Les infections demeurent la première cause de décès chez les patients atteints de MM, dans 20 à 50 % des cas. Une infection est révélatrice ou présente lors du diagnostic dans environ 10 % des cas [1]. Les pneumopathies à pneumocoques sont une circonstance de découverte classique.

Le MM, en dehors de sa phase terminale, n'est pas une pathologie fébrile. Toute fièvre est le témoin d'un processus infectieux et indique l'initiation en urgence d'un traitement.

Les infections sont favorisées par un déficit de l'immunité humorale, en lien avec une hypogammaglobulinémie polyclonale parfois profonde, qui obéit à plusieurs mécanismes : blocage de la maturation des lymphocytes B, présence de lymphocytes B suppresseurs, coopération anormale entre lymphocytes T et B, rôle inhibiteur des macrophages et de cytokines. Cette situation induit en particulier une augmentation du risque d'infection à bactéries encapsulées, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* en tête. Un déficit de l'immunité cellulaire peut également être présent lors du diagnostic et se majorer sous traitement,

notamment par la corticothérapie. Ce déficit prédispose aux réactivations virales (en particulier virus du groupe Herpès) et aux infections opportunistes (en particulier pneumocystose). Le risque infectieux est de plus majoré par la chimiothérapie, *a fortiori* quand elle induit une neutropénie [13]. Ainsi, la prophylaxie des infections est désormais systématique dans la prise en charge du MM. Il s'agit principalement de prophylaxie anti-HSV (*Herpes Simplex Virus*), anti-VZV (*Varicella Zoster Virus*), anti-pneumocystose (en cas de lymphopénie ou de traitement par dexaméthasone) et anti-pneumocoque (en cas de neutropénie, dexaméthasone ou hypogammaglobulinémie sévère). Durant les deux premiers mois de traitement, on estime que près de la moitié des patients présentera une infection. Ces infections précoces sont souvent sévères, avec des taux de décès rapportés pouvant aller jusqu'à 30 % [1].

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires, ces infections pouvant être septicémiques.

Les infections sont surtout bactériennes, bien moins souvent à levures, HSV, mycobactéries et à *Pneumocystis jirovecii*. Tous les micro-organismes peuvent être en cause, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* étant fréquents dans les infections précoces, *Staphylococcus aureus* et les bacilles à Gram négatif (notamment *Escherichia coli*) dans les infections plus tardives. Globalement, jusqu'à 50 % des infections sont acquises à l'hôpital [1].

Les vaccinations antipneumococcique et anti-*Haemophilus* sont recommandées car elles diminuent significativement l'incidence des événements infectieux [26,27]. Dans les cas d'hypogammaglobulinémie profonde, certains auteurs recommandent une antibioprofylaxie par phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V) (Oracilline®) orale et une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes peut être recommandée en cas de complications infectieuses associées.

### **5.3.8. Événements thromboemboliques**

Le risque thromboembolique est élevé au cours du MM. Une cause majeure de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle dans le MM reste l'utilisation de chimiothérapies telles que les anthracyclines, la dexaméthasone, les immunomodulateurs (IMiDs) et d'autres médicaments de nouvelle génération. Elle impose une prévention du risque thromboembolique veineux par héparine de bas poids moléculaire, selon le risque estimé de thrombose [71]. La prévention par l'aspirine permet essentiellement la prévention des événements thrombotiques artériels, plus rares dans le MM. L'utilisation des antivitamines K (AVK) reste possible, à dose curative, en cas de nécessité de prophylaxie au long cours - avec les limites connues des AVK, en particulier la nécessité d'une surveillance rapprochée de l'international normalized ratio (INR).

### **5.3.9. Syndrome d'hyperviscosité**

Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le MM ; exceptionnel avec l'IgG, qui est monomérique, plus fréquent avec l'IgA (dimérique), très fréquent avec l'IgM (pentamérique). Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique est très élevé [72].

Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, confusion, endormissement, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis) et fréquemment une insuffisance rénale concomitante.

En cas de suspicion clinique, le diagnostic est confirmé par l'examen en urgence du fond d'œil, qui permet d'observer des lésions telles que dilatations veineuses, hémorragie rétinienne, microanévrismes, exsudats et œdème papillaire. Une épuration plasmatique en urgence est indiquée en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du MM.

### 5.3.10. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique majeure dans le MM reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale avec recul du mur postérieur ou un plasmocytome réalisant une épидurite tumorale. Elle se manifeste par l'apparition brutale d'un syndrome rachidien, d'un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens) [73]. L'IRM médullaire en urgence est l'examen de choix pour confirmer le diagnostic de compression médullaire. Le diagnostic tumoral sera établi par biopsie locale, sauf si le MM est déjà connu. La décision thérapeutique initiale dépend du risque neurologique lié à la lésion et peut comporter une intervention neurochirurgicale en urgence, et/ou une corticothérapie à forte dose (dexaméthasone, 20 à 40 mg/j pendant 4 j). Une radiothérapie peut également être proposée dans les cas où les approches précédentes sont récusées ou n'ont pas montré d'efficacité. Un traitement spécifique du MM doit être rapidement institué en relais de ces mesures.

Les atteintes neurologiques périphériques ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible [74]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathique [73,75,76]. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes, notamment après traitement par thalidomide ou bortézomib, plus rarement melphalan à haute dose, et imposent des réductions de doses, voire l'arrêt du traitement incriminé. L'administration sous-cutanée du bortézomib a cependant permis de réduire l'incidence de ces neuropathies. D'autres causes de neuropathie périphérique, liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées : notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique, une activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale (anti-myelin associated-glycoprotein [MAG] ou antigaine de myéline), ou encore une neuropathie entrant dans le cadre du syndrome POEMS [77] (polyneuropathie-organomégalie-endocrinopathie-protéine monoclonale [IgA ou IgG et

chaînes légères lambda]-lésions cutanées [skin]). Il est également possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique en rapport avec une insuffisance rénale chronique. Enfin, il ne faut pas oublier que la neuropathie peut ne pas avoir de relation avec le MM.

### **5.3.11. Cryoglobulinémie**

Dans certains cas, l'immunoglobuline monoclonale précipite ou crée un gel au froid, formant une cryoglobulinémie de type I (immunoglobuline monoclonale isolée, directement responsable des dépôts, avec pour isotype, par ordre de fréquence : IgM>IgA>IgG). L'immunoglobuline monoclonale peut également faire partie d'un complexe à activité immunologique, dans le cas des cryoglobulinémies de type II (immunoglobuline monoclonale à activité anticorps dirigée contre des IgG polyclonales, ou activité facteur rhumatoïde) [78].

Les cryoglobulinémies peuvent se manifester notamment par un purpura vasculaire, des douleurs articulaires, une neuropathie périphérique, une insuffisance rénale de profil glomérulaire [79], ainsi que des aberrations des résultats biologiques en particulier ceux de la numération-formule sanguine ou de l'électrophorèse des protéines sériques - ce qui nécessite de réaliser et de transporter les prélèvements à 37°C jusqu'au laboratoire.

## **5.4. Signes biologiques**

Les examens à réaliser lors du diagnostic de MM sont résumés dans le *Tableau 6*.

### **5.4.1. Hémogramme**

Des troubles hématologiques observés, l'anémie est le plus fréquent. Il s'agit d'une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires peuvent être

observés sur le frottis et peuvent faussement majorer le volume globulaire moyen (VGM). De multiples mécanismes expliquent l'anémie, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, un déficit relatif en érythropoïétine, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution, l'effet de l'insuffisance rénale et des traitements administrés. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas-ligand et tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes et explique que l'anémie soit presque constamment présente au diagnostic du MM, et précède le plus souvent la pancytopenie [80].

L'amélioration de l'anémie survient classiquement lorsque le MM est traité avec succès. Il a cependant été découvert récemment que les cellules myélomateuses pouvaient présenter des récepteurs à l'érythropoïétine (EPO) [81,82]. L'utilisation d'EPO recombinante doit donc être effectuée avec précaution. En effet, l'EPO favoriserait également la croissance tumorale tout en réduisant la survie des patients atteints de MM [30].

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une importante masse tumorale. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut aller jusqu'à une pancytopenie franche, résultant de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues.

Avec les techniques de routine, il est rare de constater une plasmocytose sanguine au diagnostic, mais un faible contingent de plasmocytes circulants peut souvent être mis en évidence par des techniques plus sensibles, comme la cytométrie en flux. En phase terminale du MM, une plasmocytose sanguine entre 1 et 20 % est parfois présente.

#### **5.4.2. Myélogramme**

Nécessaire pour établir le diagnostic, il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés [83]. De très nombreuses anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées, touchant à la fois le cytoplasme et le

noyau (cytoplasme flammé, inclusions cristallines, modification de l'archoplasme, anomalies nucléaires). Parfois, un premier myélogramme peut se révéler normal, témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire. La biopsie ostéoméduillaire est plus rarement nécessaire pour mettre en évidence l'infiltration tumorale. L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare.

### **5.4.3. Cytogénétique sur moelle**

La cytogénétique moléculaire par hybridation fluorescente in situ (FISH) fournit d'importantes informations pronostiques. Elle permet d'identifier des anomalies chromosomiques chez 90 % des patients, contre seulement 30 % pour la cytogénétique conventionnelle. Les anomalies recherchées aujourd'hui en routine par FISH sont la del(17p) et la t(4;14) [83], puisqu'il a été montré que ces deux anomalies ont un impact pronostique défavorable indépendant. L'IMWG recommande également la recherche d'un gain de 1q, car son absence contribue à identifier un sous-groupe de très bon pronostic [84]. La recherche de la translocation t(14;16) n'est actuellement pas obligatoire.

Les études en single nucleotide polymorphism (SNP) array permettent une vision globale du génome, chromosome par chromosome et permettent de mieux définir les sous-groupes des patients à haut risque ou à risque standard. Ces techniques ont vocation à supplanter la FISH, sauf pour certaines anomalies trop télomériques qui ne peuvent être détectées que par la FISH, telles que la t(4;14). L'avenir appartient à l'usage combiné de techniques offrant une vision globale des anomalies génomiques des plasmocytes tumoraux (gains, pertes, mutations, délétions, etc.) et l'identification d'une « signature moléculaire » pour l'évaluation de la maladie résiduelle.

Les syndromes myélodysplasiques secondaires au MM sont rares (2 à 3 % des cas) et favorisés par l'usage prolongé des alkylants. La cytogénétique conventionnelle trouve ici toute sa place.

#### **5.4.4. Composant monoclonal**

La réalisation d'une électrophorèse et d'une immunofixation des protéines sériques est indispensable. Elle sert aussi de référence pour le suivi. L'électrophorèse des protéines urinaires (EPU) n'est pas nécessaire en première intention, supplantée par le dosage des chaînes légères libres circulantes. La recherche d'une protéinurie et son évaluation quantitative reste indispensable. L'EPU reste indispensable dans la démarche diagnostique d'une néphropathie et le diagnostic différentiel d'une amylose rénale AL, ainsi que pour la surveillance des rares patients pour lesquels le dosage des chaînes légères libres sériques n'est pas informatif. Les rares MM d'isotype IgD, IgE ou IgM peuvent ne pas comporter de pic visible sur l'EPS et devront être surveillés par dosage néphélobimétrique, voire de préférence et plus simplement, selon des études plus récentes, par le dosage des chaînes légères libres sériques. En l'absence de pic étroit sur l'EPS, une hypogammaglobulinémie est le plus souvent constatée - notamment dans le MM à chaînes légères, où l'hypogammaglobulinémie est habituelle et souvent profonde. Rarement, l'absence de pic étroit est en rapport avec un MM non excréteur ou non sécrétant.

Dans 90 % des cas, on détecte une protéinurie de chaînes légères dénommée protéinurie de Bence-Jones, et l'immunofixation en précise l'isotype,  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Un excès d'albuminurie, avec ou sans hypoalbuminémie, doit faire rechercher une amylose AL.

Le dosage des chaînes légères libres sériques peut avoir un intérêt diagnostique (en particulier pour les MM à chaînes légères ou non sécrétant et pour certains MM à immunoglobuline complète sécrétant principalement la chaîne légère), mais également un intérêt pronostique. Le ratio  $\kappa / \lambda$  normal est de 0,26 à 1,65. En cas d'insuffisance rénale, les

taux de chaînes légères libres sériques augmentent et le ratio  $\kappa / \lambda$  normal peut alors être élargi de 0,37 à 3,10. Un rapport  $\kappa / \lambda$  anormal, et le degré d'anormalité de ce rapport, prédit le risque de progression en MM d'une MGUS [85], d'un SMM [86], d'une amylose AL [87] ou d'un plasmocytome solitaire [88]. Un rapport chaînes légères libres clonales/non clonales supérieur ou égal à 100 a été introduit comme un marqueur de MM actif [51].

L'électrophorèse des protéines sériques et le dosage des chaînes légères libres sériques sont très importants pour le suivi, puisqu'ils permettent de déterminer la réponse au traitement. Le dosage des chaînes légères libres sériques, plus fiable et plus simple à réaliser, tend à remplacer l'EPU, en dehors de quelques cas très rares.

#### **5.4.5. Autres examens biologiques**

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est souvent élevée. Sa mesure n'a d'intérêt ni pour le diagnostic ni pour le suivi. Son augmentation est directement liée à la présence de la protéine monoclonale sérique et au degré d'anémie. Elle est normale ou peu élevée dans le cas des MM à chaînes légères ou non excréteurs, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). Le taux de C reactive protein (CRP) représente un marqueur de la sécrétion d'interleukine (IL)-6 par les cellules tumorales et sa mesure isolée n'a aucune valeur pour le diagnostic d'infection. En cas de suspicion d'inflammation associée, un dosage du fibrinogène et la recherche d'une hyper- $\alpha_1$  et hyper- $\alpha_2$  globulinémie à l'EPS doivent accompagner le dosage de la CRP. Le dosage de la procalcitonine (PCT) peut également être utile en cas de suspicion d'infection bactérienne.

Le dosage de la créatinine sérique, le calcul de la clairance de la créatinine et le dosage de la calcémie (et de la calcémie corrigée) sont indispensables, ces paramètres étant ensuite très régulièrement réévalués au cours du suivi.

Les taux sériques de la  $\beta$ 2-microglobuline et de l'albumine sont les éléments qui composent le score International Scoring System (ISS). La  $\beta$ 2-microglobuline est exprimée à la surface des plasmocytes malins du MM. Elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique puis éliminée par voie essentiellement rénale. Son taux sérique reflète la masse plasmocytaire, mais à masse égale, le taux sérique de  $\beta$ 2-microglobuline est plus élevé en cas d'insuffisance rénale. Son dosage n'est indiqué que lors de l'évaluation pronostique initiale par le score R-ISS. Il n'a aucune place dans l'évaluation de la réponse ni dans le diagnostic de rechute.

De façon rare sont observés des troubles de l'hémostase avec manifestations hémorragiques, en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle (inhibition de l'agrégation et des fonctions plaquettaires par l'immunoglobuline monoclonale). Exceptionnellement, des hémorragies sont liées à l'interaction de l'immunoglobuline monoclonale avec des facteurs de coagulation [1].

**Tableau 6. Examens à réaliser pour l'évaluation initiale d'un MM [1]**

<b>À visée diagnostique</b>	
Myélogramme	≥ 10 % de plasmocytes, ± dysmorphiques
Biopsie ostéomédullaire	En cas d'échec du myélogramme
<b>Éléments biochimiques de mesurabilité du myélome (et d'évaluation de la réponse)</b>	
Électrophorèse des protéines sériques et immunofixation	Recherche d'un pic monoclonal et quantification Confirmation du caractère monoclonal et caractérisation de l'isotype
Protéinurie des 24 h, électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires	Recherche d'une protéinurie de Bence-Jones
Chaînes légères libres sériques	Évaluation du ratio $\kappa/\lambda$ ou $\lambda/\kappa$ chez tous les patients (événement définissant le myélome actif si ratio ≥ 100)
<b>Recherche des critères de MM actif (incluant CRAB et nouveaux critères)</b>	
Hémogramme, réticulocytes	Anémie normochrome normocytaire, arégénérative (hémoglobine < 10 g/dl ou à plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale) Présence sur le frottis d'hématies en « rouleaux » Plus rarement leuconéutropénie et thrombopénie ± plasmocytose sanguine (marqueur d'agressivité du MM)
Urée, créatinine	Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 40 ml/min ou créatininémie > 177 $\mu\text{mol/l}$ [20 mg/l])
Calcémie et albumine	Hypercalcémie (calcémie > 2,75 mmol/l [110 mg/l] ou à plus de 0,25 mmol/l [10 mg/l] au-dessus de la limite supérieure de la normale)
Enquête osseuse : idéalement par TDM corps entier à faible dose, plutôt que par radiographies standard (crâne, rachis, gril costal, bassin, humérus, fémurs, thorax face et profil)	Lésions ostéolytiques
IRM rachis et bassin (sans et avec injection de gadolinium)	Lésions focales, pouvant devenir des lésions lytiques Atteinte du cordon médullaire (épidurite) Anomalies de signal médullaire diffus (qui ne traduisent que l'infiltration plasmocytaire médullaire) Étude de la statique rachidienne Examen de référence pour analyser l'ostéopénie/ostéoporose
TEP-scan	Classiquement pour le diagnostic de plasmocytome ou de maladie extramédullaire Tend à s'imposer comme un examen de référence pour l'enquête osseuse (la partie scanner remplace l'évaluation osseuse, la partie métabolique tumorale remplace l'IRM) En cours d'évaluation pour le suivi de la maladie résiduelle
<b>Recherche de complications</b>	
Électrophorèse des protéines sériques	Hypogammaglobulinémie
Marqueurs biologiques d'infection : CRP <sup>a</sup> + fibrinogène, procalcitonine	Si élevés, peut orienter vers une complication infectieuse
Fond d'œil	Si suspicion de syndrome d'hyperviscosité
<b>Évaluation pronostique : R-ISS</b>	
Albumine	Score ISS
Bêta-2-microglobuline	Score ISS
Génomique sur moelle si possible (en complément de la technique de FISH)	Recherche au minimum d'une délétion 17p, d'une translocation t(4;14) et d'un gain de 1q Recherche d'une signature génomique de mauvais pronostic, selon les recommandations de l'IFM
LDH	Taux de LDH élevé : facteur de mauvais pronostic
<b>Évaluation préthérapeutique</b>	
Fonction rénale (ionogramme sanguin), fonction hépatique, fonction cardiaque (FEVG)	
Groupe sanguin Rhésus avec phénotype étendu, deux déterminations, RAI	
Sérologies VIH, VHB, VHC	

CRAB : *calcemia, renal disease, anemia, bone lesions* ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TEP : tomographie par émission de positons ; CRP : *C reactive protein* ; ISS : International Scoring System ; R-ISS : Revised-ISS ; LDH : lactates déshydrogénases ; FISH : *fluorescence in situ hybridization* ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C.

<sup>a</sup> Le dosage isolé de la CRP n'est pas informatif d'une infection ou inflammation, car son taux est souvent augmenté dans le myélome du fait des taux élevés de cytokines, dont IL-6, cette dérégulation étant liée à l'interaction des cellules tumorales avec leur microenvironnement médullaire.

## 5.5. Signes radiologiques

### 5.5.1. Types d'imagerie

La tomодensitométrie à faible dose de rayonnements, en coupes osseuses, tend à s'imposer comme une nouvelle référence en termes de dépistage des lésions osseuses. En effet,

les radiographies standards ne détectent de lésions lytiques que tardivement, lorsque 30 % de la masse osseuse a été perdue, laissant peu de chance à une cicatrisation osseuse efficace. Très peu irradiant, le scanner à faible dose ne nécessite pas d'injection de produit de contraste (celle-ci est à éviter dans le MM, même en dehors de toute insuffisance rénale). Il est en outre moins pénible pour les patients qui souffrent de douleurs osseuses lors des mobilisations.

L'IRM du rachis et du bassin est également un examen de référence dans le MM. Les lésions de MM sont en hyposignal T1, hypersignal T2, hypersignal en séquence short TI inversion recovery (STIR) et se rehaussent après injection de gadolinium. Plus sensible que la radiologie conventionnelle, l'IRM permet d'identifier des lésions myélomateuses dans la moitié des cas chez les 10 à 20 % de patients qui n'ont pas de lésions osseuses en radiologie standard. La mise en évidence précoce de ces signaux anormaux, annonciateurs du développement de lésions lytiques, permet d'identifier un groupe de patients dont la progression se fera plus rapidement vers un stade plus avancé [51,52]. L'envahissement par les plasmocytes malins peut être nodulaire, limité ou focal, et définit un MM actif lorsque l'on observe plus d'une lésion focale de 5 mm ou plus.

Le TEP-scan dans le MM devrait s'imposer comme un examen clé, et pourrait même remplacer à terme l'IRM et le scanner osseux [89]. Les nouveaux critères du MM incluent déjà le TEP-scan dans l'évaluation des lésions osseuses, notamment en cas de MM non sécrétant ou excréant, de plasmocytome ou de maladie extramédullaire. Des études ont pu démontrer l'impact pronostique du nombre de lésions lytiques, de l'existence d'une fixation élevée du 18-fluorodésoxyglucose (FDG) ou de la présence de localisations extramédullaires au TEP-scan [90].

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée, car cet examen marque les ostéoblastes, qui sont détruits dans la maladie osseuse du MM.

Une douleur osseuse brutale, voire une impotence fonctionnelle, justifie à tout moment la réalisation d'une nouvelle imagerie ciblée sur le site douloureux.

La radiologie conventionnelle reste très utilisée, avec des clichés du squelette osseux axial corps entier, crâne (face+profil), rachis complet (face+profil), bassin, thorax (face+profil) et grils costaux, humérus et fémurs (droit et gauche).

### **5.5.2. Aspect des lésions**

Les signes radiologiques essentiels sont les lésions ostéolytiques : les géodes ou lacunes dites « à l'emporte-pièce » (c'est-à-dire aux contours nets, sans liseré de condensation périphérique, et sans réaction périostée), qui touchent la corticale ou la médullaire de l'os. Ces géodes, arrondies ou ovalaires, sont de dimension et de nombre variables, et peuvent avoir pour conséquence un risque fissuraire et fracturaire. Sur le rachis, l'aspect est volontiers celui de tassements en « galette » ou d'aspect biconcave. L'atteinte est limitée aux corps vertébraux, respectant habituellement les pédicules et le disque. L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est plus active, notamment dans les os du squelette axial [58].

On peut également trouver une ostéoporose, fréquente compte tenu de l'âge des patients et de la ménopause fréquemment induite par les traitements. Cette ostéopénie n'est aujourd'hui plus considérée comme un événement osseux relié au MM, même si historiquement, il était décrit une forme ostéoporotique du MM. Lorsque plusieurs anomalies coexistent, le diagnostic de maladie osseuse myélomateuse pose peu de problème, mais il est des cas où l'ostéoporose seule existe, difficile à différencier d'une ostéoporose commune (6 à 9 % des patients).

Plus rarement, les lésions sont ostéocondensantes, et doivent faire rechercher un syndrome POEMS, un myélome à IgM, et surtout, par argument de fréquence, une métastase de cancer ostéophile (rein, sein, thyroïde, poumon, prostate).

La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques était très rare historiquement, y compris chez les patients répondeurs au traitement, car les lésions lytiques radiologiques traduisaient une perte osseuse importante. Cette donnée est vraisemblablement fautive aujourd'hui, car le diagnostic est plus précoce, mais aussi car les traitements induisent un contrôle plus profond et durable de la maladie myélomateuse, et en eux-mêmes favorisent la cicatrisation osseuse avec un effet anti-ostéoclastique, voire pro-ostéoblastique [1].

### **5.5.3. Complications osseuses et neurologiques**

Les tassements vertébraux peuvent s'accompagner d'une déformation rachidienne avec risque de compression médullaire ou responsable de rachialgies chroniques. Le scanner permet alors d'apprécier au mieux l'état de l'os afin de déterminer la prise en charge la plus adaptée sur le plan osseux, notamment s'il existe une nécessité de stabilisation vertébrale.

L'IRM permet une analyse des tissus mous et, dans le cas de l'IRM du rachis, de la moelle épinière et du canal rachidien. Elle permet donc de mettre en évidence une épидурite et représente l'examen de choix pour l'évaluation d'une compression médullaire.

L'IRM a donc un rôle clé à jouer dans deux situations en particulier, l'expertise des MM à faible masse, où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle, et le diagnostic des complications ostéoneurologiques, compressions médullaires ou radiculaires, précisant au mieux l'existence d'une épидурite et l'état du cordon médullaire.

## **6. Présentations cliniques**

### **6.1. Selon l'immunoglobuline monoclonale**

Le MM à chaînes légères ne s'accompagne habituellement pas de pic monoclonal sérique mais plutôt d'une hypogammaglobulinémie, l'ensemble du composant monoclonal étant éliminé dans les urines. On peut observer d'exceptionnels « petit pics monoclonaux sériques », faits de chaînes légères, lorsque la quantité de chaînes légères sécrétées est très importante. Il se complique souvent d'insuffisance rénale par tubulopathie à cylindres myélomateux, en lien direct avec la toxicité des chaînes légères, surtout si la protéinurie de Bence-Jones est importante. Le dosage des chaînes légères libres sériques est l'examen de référence, en lieu et place de l'EPU, pour suivre ces patients et évaluer leur réponse au traitement.

Les MM à IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type  $\kappa$ , avec hypercalcémie et insuffisance rénale en lien avec une sécrétion importante de chaînes légères sériques. Le suivi de ce type de MM ne peut pas se faire sur l'électrophorèse, mais sur le dosage des chaînes légères libres sériques et le dosage pondéral néphéométrique de l'IgD.

Il existe aussi des MM non excrétants (2 % des cas), des MM biclonaux, d'exceptionnels MM IgM ou IgE [1].

### **6.2. MM ostéocondensant**

Le myélome ostéocondensant (3-4 % des MM) se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. Il survient chez des patients plus jeunes et s'associe à une polyneuropathie dans 30 à 50 % des cas, alors que celle-ci est rare (3 %) dans la forme habituelle du MM. Il existe aussi des plasmocytomes solitaires condensants avec neuropathie pour lesquels une irradiation localisée peut permettre la disparition des troubles neurologiques.

Un myélome ostéocondensant peut s'intégrer dans un syndrome POEMS.

### **6.3. Syndrome POEMS**

Le syndrome POEMS est souvent découvert à l'occasion d'une polyneuropathie sensitivomotrice, diffuse et progressive. Les lésions osseuses sont quasi constantes mais, à la différence du MM, elles sont habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes. Le syndrome POEMS prédomine chez les sujets de sexe masculin, parfois jeunes, et sa physiopathologie est mal connue. Il pourrait être lié à la production par le clone plasmocytaire de diverses cytokines augmentant la perméabilité vasculaire et pro-angiogéniques, notamment le vascular endothelial growth factor (VEGF) [91].

Le traitement est non codifié, mais une évolution favorable après traitement intensif et autogreffe de cellules souches périphériques a été rapportée [91,92]. Par ailleurs, les nouveaux agents thérapeutiques comme les IMiDs semblent avoir un effet inhibiteur rapide et puissant sur la sécrétion de VEGF.

### **6.4. Plasmocytomes solitaires**

Ils constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10 % des hémopathies plasmocytaires [93–97]. On distingue classiquement les plasmocytomes solitaires osseux et extraosseux (plasmocytomes des tissus mous) [94,98].

Les plasmocytomes osseux sont observés dans deux tiers des cas chez des hommes [97,99–102], à un âge médian d'environ 55 ans, soit de dix ans inférieur à la médiane d'âge de survenue du MM [94]. Leurs critères diagnostiques ont évolué au fil du temps et sont maintenant plus stricts. Il est recommandé de ne retenir dans ce cadre que les patients présentant une lésion tumorale plasmocytaire unique, sans prolifération plasmocytaire clonale en dehors

de ce site, avec des radiographies osseuses et une IRM normales (en dehors de l'unique lésion), un TEP-scan ne retrouvant pas d'autre fixation pathologique que celle du plasmocytome, et l'absence ou un taux faible de protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (présente classiquement chez 24 à 72 % des patients), sans effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Il n'y a pas d'anémie, d'hypercalcémie ni d'insuffisance rénale attribuables à l'affection hématologique [103]. Il est important de différencier ces présentations des MM associés à un plasmocytome ou une localisation extramédullaire.

Pour la majorité des patients, le traitement se résume à une irradiation localisée à la dose curative d'environ 45 Gy (40 Gy pour les lésions vertébrales) [96,102,104,105]. Parfois, la radiothérapie vient compléter une intervention de chirurgie orthopédique rachidienne (de stabilisation ou du fait d'une compression neurologique) ou sur un os long (traitement d'une fracture ou enclouage préventif) [5,106,107]. La place d'une chimiothérapie préalable, de même que l'utilisation des bisphosphonates et leur durée, n'ont pas été investiguées.

L'évolution se fait souvent vers un authentique MM, avec un temps médian jusqu'à progression de 2 à 3 ans, mais il existe aussi des MM de survenue très tardive, jusqu'à 15 ans [101,108–112]. Certains patients développent successivement plusieurs plasmocytomes, en différents sites, sans dissémination médullaire. Les plasmocytomes solitaires osseux sont souvent considérés comme une forme précoce de MM, mais la stabilisation de l'immunoglobuline monoclonale à un taux faible après radiothérapie évoque le retour à un état de GMSI. La médiane de survie est d'environ dix ans et 10 à 20 % des patients décèdent d'une cause sans rapport avec l'hémopathie [101,107,113–115].

Les plasmocytomes solitaires extraosseux sont des tumeurs souvent développées dans les tissus mous des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif [97,99,100]. Leur traitement repose également sur une irradiation localisée, souvent curative. Pour les tissus mous, ORL par exemple, une exérèse chirurgicale

seule peut être proposée. Leur pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires, avec une moindre tendance à la dissémination [108].

## **6.5. Leucémie à plasmocytes**

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau clinique et hématologique gravissime, pouvant être la forme d'évolution terminale d'un MM (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir de novo (leucémie à plasmocytes primitive) [116]. Cette dernière entité représente environ 4 % des MM [117,118], et sa présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë, avec pancytopénie (en particulier anémie et thrombopénie sévères), hypercalcémie avec insuffisance rénale, localisations extraosseuses (notamment ganglionnaires et hépatospléniques) et fièvre [119]. La plasmocytose sanguine est par définition supérieure à  $2 \times 10^9/l$  (ou  $>20$  % des cellules du sang périphérique) et les cellules malignes ont des caractéristiques phénotypiques et cytogénétiques les distinguant de la forme habituelle du MM [120,121]. Une nouvelle définition devrait voir le jour prochainement, permettant de poser le diagnostic de leucémie à plasmocytes dès le seuil de 5 % de cellules plasmocytaires clonales circulantes [119]. Toutefois, certaines formes se révèlent chimiosensibles et n'auraient pas nécessairement le pronostic globalement catastrophique des leucémies à plasmocytes [122]. Il s'agit notamment de formes comportant une translocation  $t(11;14)$  et exprimant souvent un peu le CD20 [123]. Dans la leucémie à plasmocytes primitive, il est possible de voir les patients rechuter sous forme de MM classique, le pronostic étant alors meilleur.

## **6.6. MM avec cellules plasmocytaires circulantes**

Certains patients peuvent avoir des cellules plasmocytaires circulantes au diagnostic sans remplir les critères de leucémie à plasmocytes primitive. La signification physiopathologique

et pronostique de ces cellules circulantes n'est pas établie, même si elle est habituellement considérée comme un facteur de pronostic défavorable [1].

## 7. Diagnostic différentiel

Parfois, les lésions osseuses peuvent faire discuter une ostéoporose commune sévère, des métastases d'un cancer solide, ou encore une infection (spondylodiscite), mais le myélogramme et la mise en évidence d'un composant monoclonal établissent le diagnostic.

L'immunoglobuline monoclonale peut par ailleurs orienter vers une maladie de Waldenström, une maladie des chaînes lourdes, une maladie des dépôts de chaînes légères, une amylose AL primitive, certains lymphomes non hodgkiniens, une leucémie lymphoïde chronique, ou encore certains déficits immunitaires.

Les étiologies des gammopathies monoclonales sont présentées dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7. Etiologies des gammopathies monoclonales [1]**

Étiologies	Fréquence
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	60 %
Myélome multiple	20 %
Autres hémopathies lymphoïdes : maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique, amylose, lymphome non hodgkinien, etc.	6 %
Hémopathies malignes non lymphoïdes : myélodysplasie, leucémie myélomonocytaire chronique, syndrome myéloprolifératif, etc.	2 %
Tumeurs solides : carcinome des voies biliaires, de la vessie, du sein, du foie, du poumon, de l'ovaire, de la prostate, de l'utérus, mélanome malin, angiosarcome, etc.	6 %
Maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, périartérite noueuse, lupus, etc.	2 %
Infections : tuberculose, ostéomyélite, pyélonéphrite, infection à cytomégalovirus, infection à <i>Helicobacter pylori</i> , etc.	1 %
Hépatopathies : hépatite B, hépatite C, cirrhose, etc.	1 %
Déficits immunitaires, suites de greffe hématopoïétique	1 %
Autres : porphyrie aiguë, sarcoïdose, maladie de Gaucher, maladie de Paget, hyperparathyroïdie, fibrose pulmonaire, pyoderma gangrenosum, etc.	1 %

### 7.1. Gammopathies monoclonales avec retentissement rénal

Indépendamment de leur risque évolutif, les MGUS comportent des risques liés à l'immunoglobuline en cause, sans que la prolifération du clone plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire soit impliquée. Elles peuvent ainsi conduire à l'apparition d'une complication rénale liée à la protéine monoclonale, entité décrite sous le nom de gammopathie

monoclonale de signification rénale (MGRS, *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*) [124]. Les MGRS sont définies comme l'ensemble des atteintes rénales résultant d'une gammopathie monoclonale associée à un clone cellulaire B non malin. Habituellement liées au dépôt d'une immunoglobuline monoclonale entière ou d'un fragment d'immunoglobuline, elles incluent plusieurs entités, classées en fonction du type d'atteinte (glomérulaire ou tubulaire) et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'immunoglobuline en microscopie électronique (amylose AL, cryoglobulinémie de type 1, tubulopathie proximale à chaînes légères, maladies de dépôts d'Ig, etc.) [124–126]. Malgré leur caractère non malin, les MGRS s'associent à une morbidité importante (liée à la sévérité des lésions rénales) et nécessitent une prise en charge spécifique [124].

## **7.2. Amylose AL**

L'amylose AL est une hémopathie maligne primitive qui s'apparente à une maladie de dépôts systémiques. Le diagnostic de MM doit être écarté, car parfois les amyloses AL peuvent comporter un excès de plasmocytes [87]. Cependant une amylose AL peut aussi compliquer l'évolution de 5 à 10 % des MM.

L'amylose AL est une maladie systémique pouvant toucher tous les organes, principalement le rein (syndrome néphrotique) [127], le cœur (pronostic sombre par cardiomyopathie restrictive avec troubles de conduction) [128], le système nerveux périphérique (neuropathie périphérique sensitivomotrice progressive, distale et symétrique, neuropathie dysautonomique), le tube digestif, et les articulations (syndrome du canal carpien) [129].

Sur le plan hématologique, la maladie se mesure sur l'augmentation de la chaîne légère libre sérique clonale par rapport à la chaîne polyclonale, avec augmentation du ratio chaîne

légère impliquée/chaîne légère non impliquée. La chaîne légère d'immunoglobuline impliquée est de type lambda dans les deux tiers des cas [130].

Le diagnostic est histologique, reposant sur la biopsie la moins invasive possible - en première intention une biopsie des glandes salivaires accessoires [131].

## 8. Pronostic

Le pronostic du MM est globalement péjoratif mais cependant variable : on estime en effet aujourd'hui que la médiane de survie se situe entre 5 et 7 ans [132], avec jusqu'à 20 % de patients survivant plus de dix ans [133]. Cette proportion est en augmentation constante, mais un certain nombre de patients, environ 10 %, décèdent encore dans les deux ans qui suivent le diagnostic. Il est donc important de pouvoir, au diagnostic, prédire le devenir des patients. Cependant, la chimiosensibilité de la tumeur est un facteur pronostique majeur et n'est par définition pas connue au diagnostic ; il en va de même pour l'évolution et la sélection clonale sous traitement. L'obtention d'une réponse complète durable, particulièrement avec maladie résiduelle négative, confère un avantage très net en termes de survie globale, notamment après traitement intensif avec autogreffe [134].

### 8.1. International Scoring System (ISS)

Afin de mieux évaluer le profil évolutif des patients, les scores pronostiques ont été affinés au cours des dernières années. À l'historique score de Salmon et Durie [103], qui n'est plus utilisé aujourd'hui, a succédé l'ISS [135], qui propose trois catégories pronostiques en fonction des taux de  $\beta$ 2-microglobuline et d'albumine. La médiane de survie des patients classés en stade I ( $\beta$ 2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine > 35 g/l), II (ni I, ni III) ou III ( $\beta$ 2-microglobuline  $\geq$  5,5 mg/l) est respectivement de 62, 44 et 29 mois.

### 8.2. Pronostic cytogénétique

À ce score s'est ajouté l'impact des anomalies cytogénétiques étudiées par caryotype conventionnel dans un premier temps, puis par FISH. Ainsi, à la présence d'une hypodiploïdie,

longtemps associée à un mauvais pronostic, est venue se substituer la présence, péjorative, d'une délétion 17p ou d'une translocation t(4;14). Cependant, même au sein du groupe de ces patients à haut risque cytogénétique, on observe une importante hétérogénéité en termes de survie. Ainsi, avec la SNP-array, il a été montré que la présence d'une délétion (1p32) [del(1p)] est un facteur de mauvais pronostic dans tous les sous-groupes [136].

Inversement, la présence d'une trisomie 3 et/ou d'une trisomie 5 est de bon pronostic (et semble même gommer le mauvais pronostic d'une t [4;14]), alors que la trisomie 21 est un facteur pronostique péjoratif [137].

Les MM comportant une t(14;16) ou une t(14;20) sont plus rares, souvent associées à des taux sériques élevés de  $\beta$ 2-microglobuline. Ces anomalies ne sont pas prises en compte dans l'évaluation du pronostic cytogénétique. La recherche d'un gain de 1q est recommandée, car son absence contribue à identifier un sous-groupe de très bon pronostic.

Le détail de fréquence des principales classes cytogénétiques est présenté dans le **Tableau 8**. Celui du pronostic associé à chaque classe est présenté dans le **Tableau 9**.

**Tableau 8. Classification cytogénétique moléculaire du MM [138]**

Subtype	Gene(s)/chromosomes affected <sup>a</sup>	Percentage of myeloma patients
Trisomic multiple myeloma	Recurrent trisomies involving odd-numbered chromosomes with the exception of chromosomes 1, 13, and 21	42
IgH translocated multiple myeloma		30
t(11;14) (q13;q32)	CCND1 (cyclin D1)	15
t(4;14) (p16;q32)	FGFR-3 and MMSET	6
t(14;16) (q32;q23)	C-MAF	4
t(14;20) (q32;q11)	MAFB	<1
Other IgH translocations <sup>a</sup>	CCND3 (cyclin D3) in t(6;14) multiple myeloma	5
Combined IgH translocated/trisomic multiple myeloma	Presence of trisomies and any one of the recurrent IgH translocations in the same patient	15
Isolated Monosomy 14	Few cases may represent 14q32 translocations involving unknown partner chromosomes	4.5
Other cytogenetic abnormalities in absence of IgH translocations or trisomy or monosomy 14		5.5
Normal		3

**Tableau 9.** Guide d'interprétation des anomalies cytogénétiques découvertes par FISH

[139]

Cytogenetic abnormality	Clinical setting in which abnormality is detected	
	SMM	MM
Trisomies	Intermediate risk of progression, median TTP of 3 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years Most have myeloma bone disease at diagnosis Excellent response to lenalidomide-based therapy
t(11;14) (q13;q32)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(6;14) (p21;q32)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7–10 years
t(4;14) (p16;q32)	High risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years Needs bortezomib-based initial therapy and early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
t(14;16) (q32;q23)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE
t(14;20) (q32;q11)	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years
Gain(1q21)	High risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years
Del(17p)	High risk of progression, median TTP of 2 years	High-risk MM, median OS 3 years
Trisomies plus any one of the IgH translocations	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	May ameliorate adverse prognosis conferred by high-risk IgH translocations and del 17p
Isolated monosomy 13 or isolated monosomy 14	Standard risk of progression, median TTP of 5 years	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low risk of progression, median TTP of 7–10 years	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden, median OS > 7–10 years

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; FISH, fluorescent *in situ* hybridization; FLC, free light chain; IgH, immunoglobulin heavy chain; MDE, myeloma-defining event; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; SMM, smoldering multiple myeloma, TTP, time to progression.

### 8.3. Revised ISS (R-ISS)

Il inclut les éléments du score ISS, les anomalies cytogénétiques et le taux de LDH. Le score R-ISS I correspond à un ISS I, une cytogénétique de risque standard et des LDH normales [140]. Le score R-ISS III correspond à un ISS III associé soit à une cytogénétique à haut risque (del[17p] ou t[4;14]), soit à des LDH élevées. Le score R-ISS est de II dans toutes les autres situations (**Tableau 10**). La survie globale selon le score R-ISS est présentée sur la **Figure 5**.

### 8.4. ISS gériatrique

Un autre score important a été développé pour les patients âgés et/ou présentant des comorbidités, combinant le score ISS avec un score d'évaluation gériatrique [141]. Une

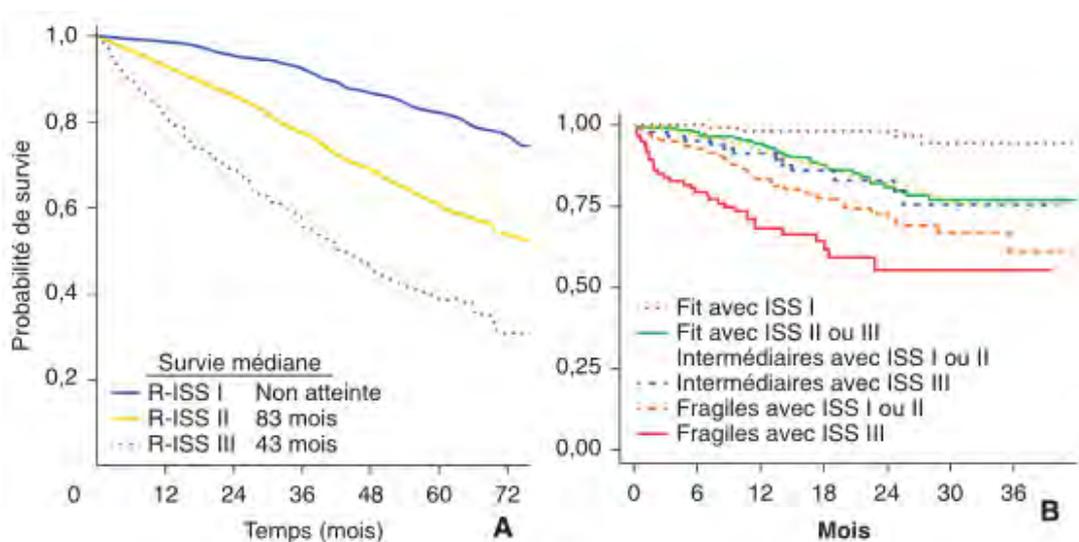
évaluation gériatrique au diagnostic permet ainsi d'établir un score de 0 à 5 en fonction de l'âge, des comorbidités et des conditions physiques et cognitives. On distingue les patients fit (score 0), intermédiaires (score 1) ou fragiles (score  $\geq 2$ ). En combinant ce score à l'ISS, on obtient six groupes de patients de pronostic différent : patients fit avec ISS I, patients fit avec ISS II ou III, patients intermédiaires avec ISS I, patients intermédiaires avec ISS II ou III, patients fragiles avec ISS I et patients fragiles avec ISS II ou III. Dans la cohorte de 869 patients ayant permis de définir ces sous-groupes, la survie globale à trois ans était de 94 % pour les patients fit et ISS I, contre 55 % pour les patients fragiles et ISS II ou III. La survie globale selon ce score « ISS gériatrique » est présentée sur la **Figure 5**.

**Tableau 10. R-ISS [140]**

<b>Score ISS</b>	
I	Bêta-2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine > 35 g/l
II	Ni stade I, ni stade III
III	Bêta-2-microglobuline $\geq$ 5,5 mg/l
<b>Anomalies cytogénétiques par FISH</b>	
Haut risque	Présence d'une del(17p) et/ou d'une t(4;14), et/ou d'une t(14;16)
Risque standard	Pas d'anomalie cytogénétique de haut risque
<b>LDH sériques</b>	Normales ou augmentées
<b>Score R-ISS</b>	
I	Score ISS à I et cytogénétique de risque standard et LDH normales
II	Ni R-ISS I, ni R-ISS III
III	Score ISS à III, et soit cytogénétique à haut risque, soit LDH élevées

FISH : fluorescence in situ hybridization.

**Figure 5. Courbes de survie globale selon le R-ISS (A) et l'ISS gériatrique (B) [140,141]**



## 8.5. Lésions osseuses

L'impact pronostique de la présence de lésions ostéolytiques au diagnostic a été clairement établi. Ainsi, la présence de plus d'une lésion ostéolytique est de mauvais pronostic, a fortiori s'il y a plus de sept lésions focales axiales, ainsi que la présence d'un aspect IRM d'infiltration médullaire diffuse [142]. L'absence de lésion osseuse est de bon pronostic et la présence d'une seule lésion ostéolytique est de pronostic intermédiaire. La combinaison des données IRM au stade ISS et à la cytogénétique permet d'affiner l'évaluation pronostique ; cette approche est cependant dépassée à l'ère du R-ISS.

Des études sont également disponibles avec la TEP au 18-FDG, concernant notamment l'influence pronostique du nombre de lésions focales, de l'existence d'une fixation élevée du 18-FDG ou de la présence de localisations extramédullaires [90]. Il faut également souligner l'importance pronostique du résultat du TEP-scan en fin de traitement : la persistance de lésions hypermétaboliques est associée à un pronostic sombre [89].

L'imagerie a également sa place dans le MM indolent. La présence d'au moins deux lésions focales sur l'IRM est un facteur pronostique significatif pour la progression vers un MM : temps médian avant progression de 13 mois si au moins deux lésions focales sont présentes, contre non atteint dans le cas contraire [52].

## 9. Indications pour le traitement

Pour débiter le traitement, les patients doivent répondre aux critères du MM actif (*Tableau 5*). Dans des essais antérieurs, le traitement des patients asymptomatiques atteints de SMM était associé à un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) mais pas de survie globale (SG) [143]. Toutefois, un récent essai randomisé a révélé qu'un traitement précoce par lénalidomide et dexaméthasone des patients présentant un SMM à haut risque pourrait prolonger la SSP et la SG [144]. Bien que ces résultats nécessitent confirmation, ils indiquent l'avantage que pourrait avoir une intervention précoce chez certains patients asymptomatiques.

## 10. Traitement d'un MM nouvellement diagnostiqué

La survie des patients atteints de MM s'est considérablement améliorée au cours des 15 dernières années [8]. Les principales avancées sont venues de la mise sur le marché du thalidomide [145], du bortezomib [146] et du lénelidomide [147,148]. Au cours des cinq dernières années, le carfilzomib, le pomalidomide, le panobinostat, l'ixazomib, l'élotuzumab et le daratumumab ont été approuvés pour le traitement du MM récidivant et devraient améliorer davantage les résultats [138]. De nombreuses combinaisons ont été mises au point, et les régimes les plus couramment utilisés sont présentés dans le *Tableau 11* [149–168].

Ces médicaments ont différents mécanismes d'action, dont certains ne sont pas entièrement compris à l'heure actuelle. Le thalidomide, le lenalidomide et le pomalidomide sont des agents immunomodulateurs appartenant au groupe des IMiDs. Les IMiDs se lient au cœlèbre et activent la ligase cœlèbre E3, ce qui entraîne l'ubiquitination et la dégradation rapides de deux facteurs de transcription spécifiques des cellules B, les Ikaros Zinc Finger proteins : Ikaros (IKZF 1) et Aiolos (IKZF3) [169–171]. Ils ont ainsi une cytotoxicité directe en infligeant, par l'intermédiaire des radicaux libres, des dommages à l'ADN [172]. Ils ont également des propriétés anti-angiogéniques, immunomodulatrices et anti-TNF $\alpha$ . Le bortezomib, le carfilzomib et l'ixazomib sont des inhibiteurs du protéasome (IPs) [173–175]. L'élotuzumab et le daratumumab sont des anticorps monoclonaux ciblant respectivement SLAMF7 et CD38 [166,176,177]. Le panobinostat est quant à lui un inhibiteur de désacétylases [168,178].

**Tableau 11. Principaux régimes de chimiothérapie du MM [138]**

Regimen	Usual Dosing Schedule <sup>a</sup>
Thalidomide-dexamethasone (Td) <sup>b</sup>	Thalidomide 200 mg oral days 1-28 Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Lenalidomide-dexamethasone (Rd)	Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 every 28 days Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 every 28 days Repeated every 4 weeks
Pomalidomide-dexamethasone (Pom/Dex)	Pomalidomide 4 mg days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) <sup>b</sup>	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous days 1, 8, 15, 22 Melphalan 9 mg/m <sup>2</sup> oral days 1-4 Prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> oral days 1 to 4 Repeated every 35 days
Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) <sup>b</sup>	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous days 1, 8, 15, 22 Thalidomide 100-200 mg oral days 1-21 Dexamethasone 20 mg oral on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22) Repeated every 4 weeks × 4 cycles as pretransplant induction therapy
Bortezomib- Cyclophosphamide-Dexamethasone <sup>c</sup> (VCD or CyBord)	Cyclophosphamide 300 mg/m <sup>2</sup> orally on days 1, 8, 15, and 22 Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous on days 1, 8, 15, 22 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks <sup>d</sup>
Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRd) <sup>b</sup>	Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous days 1, 8, 15 Lenalidomide 25 mg oral days 1-14 Dexamethasone 20 mg oral on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22) Repeated every 3 weeks <sup>d</sup>
Carfilzomib- Cyclophosphamide-Dexamethasone (KCd) <sup>b</sup>	Carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/ m <sup>2</sup> (subsequent doses) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Cyclophosphamide 300 mg/m <sup>2</sup> orally on days 1, 8, 15 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) <sup>b</sup>	Carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/ m <sup>2</sup> (subsequent doses) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone (KPd) <sup>b</sup>	Carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/ m <sup>2</sup> (subsequent cycles) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Pomalidomide 4 mg oral on days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (DRd)	Daratumumab 16 mg/ kg intravenously weekly × 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Lenalidomide-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethasone (DVd) <sup>b</sup>	Daratumumab 16 mg/ kg intravenously weekly × 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous on days 1, 8, 15, 22 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Bortezomib-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Daratumumab-Pomalidomide-Dexamethasone (DPd)	Daratumumab 16 mg/kg intravenously weekly × 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Pomalidomide 4 mg oral on days 1-21 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Repeated every 4 weeks

Regimen	Usual Dosing Schedule*
Elozumab-Lenalidomide-Dexamethasone (ERd)	50 mg/ kg intravenously weekly x 8 weeks, and then every 2 weeks Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone per prescribing information Lenalidomide-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd)	Ixazomib 4 mg oral days 1, 8, 15 Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Panobinostat-Bortezomib	Panobinostat 20 mg oral three times a week x 2 weeks Bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> subcutaneous days 1, 8, 15 Repeated every 3 weeks

\*All doses need to be adjusted for performance status, renal function, blood counts, and other toxicities.

<sup>b</sup>Doses of dexamethasone and/or bortezomib reduced based on other data showing lower toxicity and similar efficacy with reduced doses; subcutaneous route of administration of bortezomib preferred based on data showing lower toxicity and similar efficacy compared to intravenous administration.

<sup>c</sup>The day 22 dose of all 3 drugs is omitted if counts are low, or after initial response to improve tolerability, or when the regimen is used as maintenance therapy. When used as maintenance therapy for high risk patients, further delays can be instituted between cycles.

<sup>d</sup>Omit day 15 dose if counts are low or when the regimen is used as maintenance therapy. When used as maintenance therapy for high risk patients, lenalidomide dose may be decreased to 10-15 mg per day, and delays can be instituted between cycles as done in total therapy protocols.

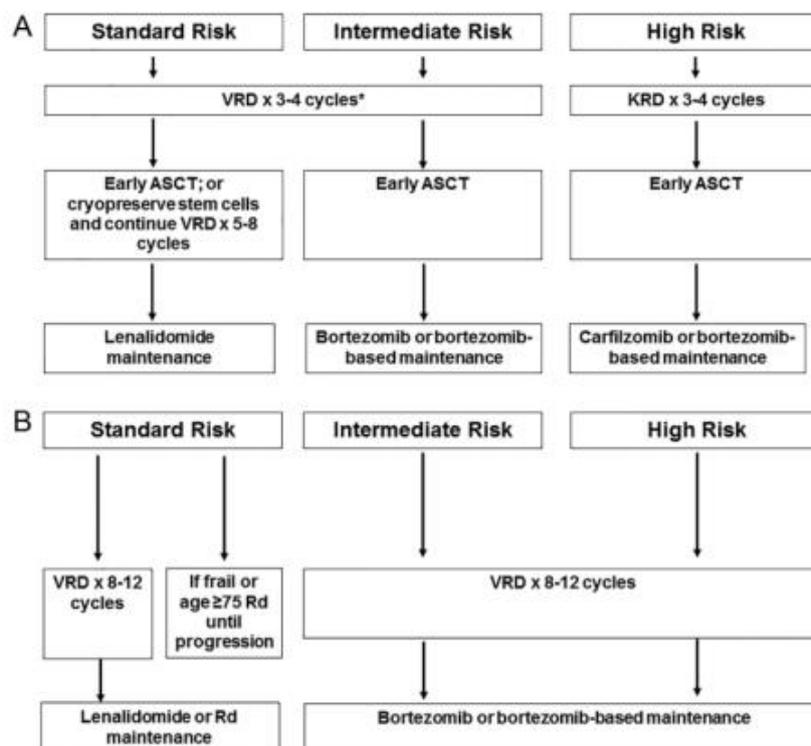
<sup>e</sup>Carfilzomib can also be considered in a once a-week schedule of 56 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8 and 15 every 28 days (cycle 1, day 1 should be 20 mg/m<sup>2</sup>). Day 8, 9 doses of carfilzomib can be omitted in maintenance phase of therapy after a good response to improve tolerability; KCd dosing lowered from that used in the initial trial which was conducted in newly diagnosed patients.

L'algorithme décisionnel du traitement du MM symptomatique nouvellement diagnostiqué est dictée par l'éligibilité à l'ASCT et par le niveau de risque. Il est présenté sur la **Figure 6**. Les données soutenant cet algorithme proviennent d'essais randomisés récents utilisant de nouveaux traitements actifs dans le MM le myélome multiple qui sont présentés dans le **Tableau 12** [132,153,179–182]. Le débat se poursuit sur la question de savoir s'il faut traiter le MM au moyen d'une stratégie multi-médicamenteuse agressive visant à obtenir une réponse complète (RC) ou d'une approche séquentielle qui met l'accent sur la qualité de vie et la SG [183,184].

La maladie minimale résiduelle (*minimal residual disease* [MRD]) est définie par la persistance dans le tissu examiné, de cellules malignes en dessous du seuil de détection des techniques conventionnelles habituellement utilisées au terme d'une séquence thérapeutique à visée éradicatrice. Si la maladie résiduelle est indétectable on dit alors que le patient est MRD *negative*. Des données récentes montrent que le statut MRD *negative* (estimé par des méthodes moléculaires de nouvelle génération ou par cytométrie de flux) a une valeur pronostique favorable [185]. Néanmoins, d'autres essais sont nécessaires pour déterminer si des changements dans le traitement doivent être apportés en fonction de la MRD. À l'heure actuelle,

les résultats de la MRD sont principalement utilisés comme mesure pronostique et non pour la prise de décisions concernant le traitement. Il y a cependant besoin de données supplémentaires pour déterminer si la négativité prolongée de la MRD peut être utilisée comme marqueur de guérison chez certains patients [186].

**Figure 6.** Algorithme de traitement du MM chez les patients éligibles à l'ASCT (A) ou inéligibles (B) [138]



ASCT, autologous stem cell transplantation; CR, complete response; KRD, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd, lenalidomide plus dexamethasone; VGPR, very good partial response; VRD, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone

**Tableau 12. Résultats d'études récentes dans le traitement des MM nouvellement diagnostiqués [138]**

Trial	Regimen	No. of patients	Overall response rate (%)	CR plus VGPR (%)	Progression-free survival (Median in months)	P value for progression free survival	Overall survival (Median in months) <sup>a</sup>	P value for overall survival
San Miguel et al; Mateos et al <sup>b</sup>	MP	331	35	8	17		43	
	VMP	337	71	41	24	<0.001	NR	<.001
Benboubker et al	MPT	547	62	28	21	<0.001	48	.016 <sup>c</sup>
	Rd x 18 months	541	73	43	21		53	
	Rd till progression	535	75	44	26		56	
Durie et al	Rd	229	72	32	31	0.002	64	.025
	VRd	242	82	43	43		75	
Moreau et al	VCd	169	83	56	N/A		N/A	N/A
	VTd	169	92	66	N/A	N/A	N/A	
Attal et al	VRd	350	97	77	36		NR; 82% at 4 years	.87
	VRd-ASCT	350	98	88	50	<0.001	NR; 81% at 4 years	

<sup>a</sup>Estimated from survival curves when not reported.

<sup>b</sup>Progression free survival not reported, numbers indicate time to progression.

<sup>c</sup>Rd until progression versus MPT.

CR, complete response; MP, melphalan plus prednisone; MPT, melphalan plus prednisone plus thalidomide; N/A, not available; NS, not significant; Rd, lenalidomide plus dexamethasone; VMP, bortezomib plus melphalan plus prednisone; VTd, bortezomib, thalidomide, dexamethasone; VRd, bortezomib, lenalidomide plus dexamethasone; VCd, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; VGPR, very good partial response.

## 10.1. Traitement initial des patients éligibles à l'ASCT

Habituellement, les patients sont traités par environ 3 à 4 cycles de chimiothérapie d'induction avant le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques périphériques. Après la collecte de CSP, les patients peuvent soit subir une ASCT de première ligne, soit reprendre le traitement d'induction, ce qui retarde l'ASCT jusqu'à la première rechute. Il existe de nombreuses possibilités de traitement initial, et les schémas thérapeutiques les plus courants seront discutés ci-dessous. Ces schémas peuvent également être utilisés lors de la rechute. En général, les régimes à faible dose de dexaméthasone (40 mg une fois par semaine) sont préférés pour minimiser la toxicité. Dans un essai randomisé mené par le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l'approche à faible dose de dexaméthasone a été associée à une SG supérieure et à une toxicité significativement inférieure [151].

### **10.1.1. Associations contenant du bortézomib**

L'association bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone (VRd) est le schéma standard de prise en charge d'un MM nouvellement diagnostiqué. Dans un essai randomisé mené par le Southwest Oncology Group (SWOG), les taux de réponse, la SSP et la SG étaient significativement supérieurs avec le VRd comparativement au Rd [132]. En cas d'indisponibilité du lénalidomide pour le traitement initial, ou en présence d'une insuffisance rénale aiguë, d'autres schémas contenant du bortézomib comme le bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (VTd) ou le bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone (VCd) peuvent être utilisés à la place du VRd. Un essai randomisé a montré que le VTd donne des taux de réponse plus élevés que le VCd, mais son impact sur les résultats à long terme n'est pas connu [182]. Par conséquent, les deux sont des alternatives envisageables au VRd.

La neuropathie périphérique était initialement une préoccupation majeure du traitement par bortézomib. La neuropathie liée au bortézomib peut survenir rapidement et se montre en général très douloureuse et invalidante. Cependant, la neurotoxicité du bortézomib peut être diminuée en ne l'administrant qu'une fois par semaine plutôt que deux [154,155], et par voie sous-cutanée plutôt qu'intra-veineuse [187]. Le schéma à base de bortézomib sous-cutané une seule fois par semaine a rendu les neuropathies sévères beaucoup plus rares, et a permis de rendre les schémas VRd, VTd et VCd beaucoup plus tolérables. De plus, le bortézomib ne semble pas avoir d'effet indésirable sur la mobilisation de cellules souches [188].

### **10.1.2. Lénalidomide et dexaméthasone faible dose (Rd)**

Le schéma Rd, qui combine le lénalidomide avec une dose plus faible de dexaméthasone (40 mg une fois par semaine), est un régime envisageable pour le traitement du MM nouvellement diagnostiqué, et qui présente moins d'effets indésirables et une meilleure SG que le lénalidomide plus dexaméthasone à dose élevée ou que le melphalan-prednisone-thalidomide

(MPT) [151,181]. À l'heure actuelle, le Rd est principalement recommandé pour les patients incapables de tolérer un traitement par triplet en raison de leur âge avancé, d'un mauvais état général ou de comorbidités. L'utilisation seul du facteur de stimulation des granulocytes (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, G-CSF) peut altérer le prélèvement de cellules souches lorsque le Rd est utilisé comme schéma d'induction [189]. Ainsi, les patients de plus de 65 ans et ceux qui ont reçu plus de 4 cycles de Rd doivent avoir une mobilisation de cellules souches par cyclophosphamide plus G-CSF ou plerixafor plus G-CSF [190,191]. Tous les patients traités par Rd doivent bénéficier d'une prophylaxie des événements thromboemboliques. L'aspirine convient pour la majorité des patients, mais chez les patients à haut risque de thrombose, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou la warfarine peuvent s'avérer nécessaires [71,192,193].

### **10.1.3. Carfilzomib lénalidomide dexaméthasone (KRd)**

Deux essais de phase 2 ont montré d'excellents résultats de l'utilisation du carfilzomib, nouvel IP, en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement de MM nouvellement diagnostiqués [194,195]. Néanmoins, des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance demeurent nécessaires avant de pouvoir recommander avec certitude l'utilisation du KRd chez les patients nouvellement diagnostiqués, mis à part chez les patients jeunes avec un profil cytogénétique à haut risque. Un essai randomisé (essai endurance) est actuellement en recrutement actif aux Etats-Unis, pour comparer le VRd et le KRd en prise en charge initiale du MM [196].

#### **10.1.4. Autres combinaisons**

En plus des schémas mentionnés ci-dessus, les autres options sont des schémas contenant des anthracyclines comme le PAD (bortézomib, doxorubicine, dexaméthasone) [197], ou des chimiothérapies combinées multi-agents telles que le VDT-PACE (bortézomib, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide) [198,199]. Ces régimes sont particulièrement utiles chez les patients atteints de pathologies agressives telles que la leucémie à plasmocytes ou de multiples plasmocytomes extramédullaires. Plusieurs autres schémas thérapeutiques ont été testés dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué, mais il n'existe pas de données claires provenant d'essais cliniques comparatifs randomisés indiquant qu'ils ont un effet à long terme à la différence des schémas thérapeutiques discutés précédemment.

#### **10.1.5. Recommandations**

Chez les patients de risque intermédiaire éligibles à l'ASCT, le VRd est classiquement utilisé durant 3 à 4 cycles d'induction, suivi de l'ASCT et d'un traitement d'entretien par lénalidomide. Pour les patients présentant une bonne réponse et une bonne tolérance au traitement, il peut alternativement être proposé 8 à 12 cycles de VRd suivis de lénalidomide en entretien. Dans ce cas, les cellules souches doivent être collectées et cryoconservées après les 3 ou 4 premiers cycles de VRd, et l'ASCT discutée dès la première rechute.

Chez les patients à haut risque, on privilégiera plutôt le KRd en induction pour 3 ou 4 cycles, suivis de l'ASCT. Le traitement d'entretien repose alors sur un régime incluant un IP.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale consécutive à une tubulopathie à cylindres myélomateux, le VCd ou le VTd en combinaison avec des échanges plasmatiques quotidiens poursuivis jusqu'à obtention d'un niveau de chaînes légères libres sériques inférieur à 0,5 g/l puis répétés si nécessaires.

Chez les patients atteints d'une leucémie à plasmocytes ou de multiples plasmocytomes extramédullaires, le VDT-PACE en induction, suivi par l'ASCT et par un traitement d'entretien à base de bortézomib, est privilégié.

Le bortézomib sous-cutané une fois par semaine, tout comme la dexaméthasone faible dose (40 mg une fois par semaine), sont à privilégier, sauf en cas de nécessité de contrôle rapide de la maladie [138].

## **10.2. Traitement initial des patients non éligibles à l'ASCT**

Chez ces patients inéligibles pour cause d'âge avancé ou de comorbidités, les principales options thérapeutiques initiales sont proches de celles discutées précédemment pour les patients éligibles. Un régime d'induction à base de bortézomib est classiquement administré durant 8 à 12 cycles. Même si les régimes à base de melphalan ont été amplement étudiés chez ces patients, ils ne sont pas recommandés car pourvoyeurs de syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires.

### **10.2.1. Associations contenant du bortézomib**

Le VRd a montré sa supériorité en termes de survie comparé au Rd, et est le premier choix pour les patients inéligibles à l'ASCT [132]. L'induction par VRd dure 8 à 12 cycles avant le traitement d'entretien. Les alternatives au VRd sont le VCd et le VTd comme précédemment. Chez les patients ne pouvant pas recevoir le VRd pour des problèmes de compliance avec l'administration parentérale, l'ixazomib peut être envisagé à la place du bortézomib.

### **10.2.2. Lénalidomide et dexaméthasone (Rd)**

Le Rd est une possibilité pour les patients âgés incapables de supporter une trithérapie du fait de l'âge avancé, d'un mauvais état général, ou de comorbidités. Un essai international de phase 3 a comparé le MPT au Rd 18 cycles et au Rd jusqu'à progression [181]. La SSP était supérieur dans le groupe Rd jusqu'à progression ; la SG était supérieure dans le groupe Rd jusqu'à progression par rapport au MPT. Cet essai a été le premier à montrer qu'un régime sans melphalan pour améliorer la SG chez les patients inéligibles à l'ASCT.

### **10.2.3. Associations à base de melphalan**

Le VMP (bortézomib, melphalan, prednisone) a montré un bénéfice supérieur en termes de survie comparé au MP (melphalan, prednisone) [153,180]. Remplacer le melphalan par le thalidomide dans le VMP n'a pas montré de bénéfice [154]. Les régimes à base de melphalan ne devraient être considérés qu'en cas de difficultés d'accès au lénalidomide. Dans ces cas, le melphalan pourrait même être remplacé par du cyclophosphamide, sans perte d'efficacité [200]. Le VCd peut ainsi être envisagé en remplacement du VMP, avec le cyclophosphamide comme agent alkylant en lieu et place du melphalan. Cette variante présente l'avantage de ne pas altérer la mobilisation des cellules souches. Un récent essai randomisé a démontré un bénéfice en termes de SSP et de SG pour des quadrithérapies telles que daratumumab-VMP et VMPT en comparaison avec le VMP. L'apport du 4<sup>ème</sup> médicament en induction demeure cependant incertain en l'absence de données de survie plus approfondies [155].

### **10.2.4. Recommandations**

Chez les patients de risque intermédiaire, le VRd en induction suivi d'un entretien par lénalidomide est recommandé.

Chez les patients âgés fragiles, le Rd en induction jusqu'à progression est habituellement proposé. La dexaméthasone peut être débutée à 20 mg par semaine, avec réduction de dose autant que possible après les 4-6 premiers cycles, puis interrompue au terme de la première année.

Chez les patients à haut risque, le VRd en induction pour 8 à 12 cycles, suivi d'un traitement d'entretien à base de bortézomib (si possible de façon bimensuelle) [138].

## **10.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques**

### **10.3.1. ASCT**

L'ASCT améliore habituellement la SG d'environ 12 mois [201–204]. Cela dit, plusieurs essais randomisés ont trouvé des bénéfices de SG similaires entre ASCT précoce (après 4 cycles d'induction) et ASCT retardée (lors de la rechute, en traitement de rattrapage) [205–207]. Un essai de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a comparé ASCT précoce et retardée chez des patients traités par VRd en induction, suivi de lénalidomide en entretien [179]. Une amélioration significative de la SSP a été constatée avec l'ASCT précoce, mais pas de la SG. Sur la base de ces résultats, l'ASCT retardée peut être considérée chez les patients de risque intermédiaire et qui la souhaitent pour des raisons personnelles.

La place de l'ASCT en tandem demeure incertaine. Deux études avaient observé un gain en SG avec cette technique [208,209]. Ce gain n'a pas été retrouvé dans deux autres études [210,211]. Dans un autre essai européen, un bénéfice en termes de SSP et SG a été observé avec l'ASCT en tandem chez des patients de risque standard et de haut risque [212]. Cependant, aucun bénéfice de survie n'a été observé lors d'un autre essai américain conduit par le *Bone Marrow Transplantation Clinical Trials Network* [213]. La double ASCT en tandem n'est pas

habituellement recommandée en dehors d'essais cliniques, à l'exception de quelques patients jeunes présentant un MM à haut risque.

### **10.3.2. Traitement de consolidation post-greffe**

Le terme traitement de consolidation désigne une thérapie courte, habituellement de 2 médicaments ou plus, avant de débiter le traitement d'entretien. Un essai a étudié l'apport d'un traitement de consolidation avant légalidomide d'entretien, versus légalidomide d'entretien seul [213]. Dans cette étude, l'ajout de cycles de VRd après ASCT n'a pas montré de bénéfice. Le traitement de consolidation n'est ainsi pas recommandé et le passage direct au traitement d'entretien doit être privilégié.

### **10.3.3. Allogreffe de cellules souches**

La place de l'allogreffe dans la prise en charge du MM reste sujet de controverses avec des résultats d'études discordants [214,215]. Les taux de mortalités liés à l'allogreffe, tout comme la fréquence de *graft versus host disease* (GVHD) sont élevés [216]. Même si l'allogreffe ne devrait être considérée dans un contexte d'investigation, elle peut s'envisager chez des patients jeunes présentant un MM à haut risque prêts à accepter le haut niveau de risque pour tenter d'obtenir une plus longue survie à terme.

### **10.3.4. Recommandations**

L'ASCT devrait être réalisée chez tous les patients éligibles. Chez les patients de risque intermédiaire répondant bien au traitement d'induction, l'ASCT peut être retardée jusqu'à la première rechute du moment que la collecte de cellules souches s'est faite après 3 à 4 cycles.

L'ASCT en tandem n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques et de patients jeunes présentant un MM à haut risque.

L'allogreffe demeure de nos jours purement un sujet d'investigation [138].

## 10.4. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est indiqué dans la foulée de l'ASCT, mais aussi après 8 à 12 cycles de traitement d'induction chez les patients non éligibles à l'ASCT. Le lénalidomide constitue le traitement d'entretien standard pour la majorité des patients [181,217–221]. Une méta-analyse de plusieurs essais randomisés a montré la supériorité du lénalidomide versus placebo ou absence de traitement d'entretien en termes de SSP et de SG [222]. Toutefois, le l'utilisation en entretien du lénalidomide est associée à une augmentation d'environ 2 à 3 fois du risque de néoplasie secondaire et nécessite donc une surveillance rapprochée en ce sens.

L'efficacité du lénalidomide en entretien chez les patients de risque intermédiaire à élevé reste cependant à explorer. Dans la méta-analyse de Attal *et al*, aucun bénéfice en termes de SG n'a été montré dans ce sous-groupe [222]. En revanche, il a été démontré que le bortézomib administré toutes les 2 semaines améliore la SG, notamment chez les patients porteurs d'une del(17p) [220]. Le traitement d'entretien à base de bortézomib devrait ainsi être préféré pour les patients de risque intermédiaire et haut risque.

Le bénéfice du traitement d'entretien chez les patients n'ayant pas bénéficié d'ASCT est plus incertain. A partir des résultats de l'essai du SWOG [132], on peut considérer que le traitement d'entretien par lénalidomide ou Rd ne devrait être envisagé que chez les patients en bon état général après 8 à 12 cycles d'une trithérapie d'induction. Les patients initialement traités par Rd à cause d'un mauvais état général continuent habituellement ce régime jusqu'à progression de la maladie. Après 18 cycles, la dose de dexaméthasone peut être réduite pour

prévenir les effets indésirables. Chez certains patients, la dexaméthasone doit cependant être interrompue.

Bien que le bénéfice du traitement d'entretien soit clairement établi, sa durée optimale reste inconnue. Le coût et les effets indésirables doivent également être pris en compte dans un traitement à durée indéterminée. Des études cherchent à établir une durée de traitement d'entretien selon la MRD.

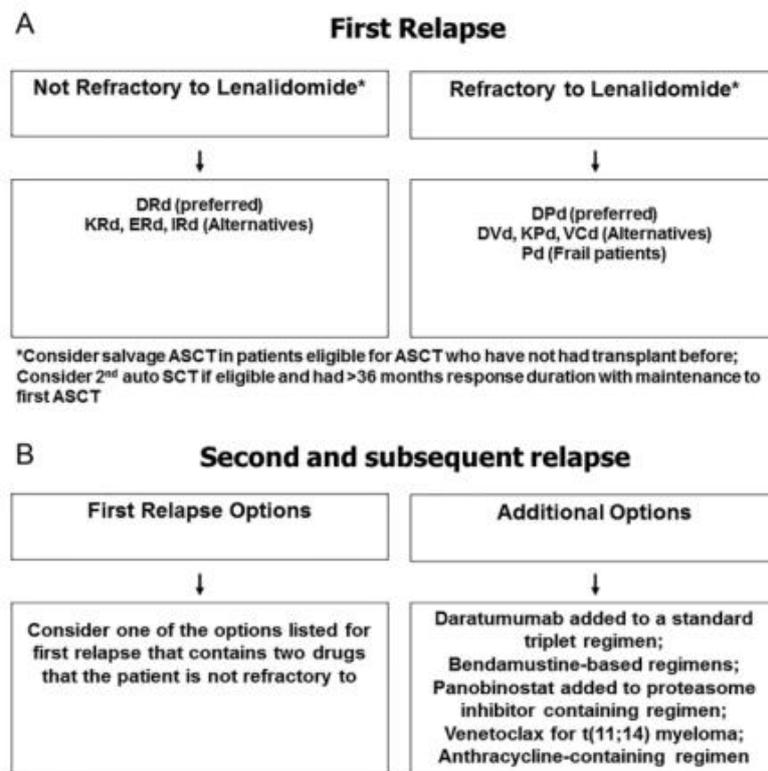
En pratique, il est recommandé un traitement d'entretien par lénalidomide chez les patients de risque standard ayant bénéficié d'une ASCT. Un traitement d'entretien par lénalidomide ou Rd peut également être proposé aux patients non éligibles à l'ASCT après 8 à 12 cycles de traitement d'induction.

Le bortézomib, ou un autre IP, peut être considéré chez les patients de risque intermédiaire à élevé [138].

## 11. Rechute et rechute réfractaire

La grande majorité des patients atteints de MM présentent au moins une rechute. La période de rémission entre deux rechutes diminue avec le nombre de régimes de chimiothérapie entrepris [223]. Les médianes de SSP et de SG chez les patients atteints de MM réfractaires au lénalidomide et au bortézomib sont faibles, et respectivement de 5 et 9 mois [224]. Le choix d'un schéma thérapeutique lors d'une rechute est souvent difficile et dicté par plusieurs facteurs, tels que le délai avant la rechute, la réponse à une thérapie précédente, l'agressivité de la rechute, et l'état général (TRAP, *timing of the relapse, response to prior therapy, aggressiveness of the relapse, and performance status*) [138]. Une ASCT doit être envisagée pour les patients éligibles, s'ils n'en ont pas encore bénéficié, ou si la durée de rémission obtenue lors de la précédente ASCT était excellente (au moins 36 mois avec traitement d'entretien). En termes de choix médicamenteux, une trithérapie contenant au moins 2 médicaments auquel le MM n'est pas réfractaire doit être envisagée. Un algorithme de décision pour le traitement d'un MM en rechute est présenté en **Figure 7**. Les principaux régimes de chimiothérapie du MM, ainsi que de ceux en rechute, ont été présentés précédemment, dans le **Tableau 12**. Des avancées récentes provenant de plusieurs essais randomisés concernant la prise en charge du MM en rechute sont présentées dans le **Tableau 13** [161,163,164,166–168,225–229]. Un point à prendre en compte est que les patients inclus dans ces études étaient majoritairement naïfs du lénalidomide, alors qu'actuellement, les patients rechutent habituellement au cours d'un traitement par lénalidomide. Chez ces patients, le traitement de la rechute contient généralement du pomalidomide.

**Figure 7.** Algorithm de traitement du MM en première rechute (A) et en seconde rechute et suivantes (B) [138]



Suggested options for the treatment of relapsed multiple myeloma in first relapse (A) and second or higher relapse (B). ASCT, autologous stem cell transplantation; DRd, daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; DPd, daratumumab, pomalidomide, dexamethasone; DVd, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Elo-Rd, Elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; IRd, ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; Pd, pomalidomide, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone

**Tableau 13. Résultats d'études récentes dans la prise en charge du MM en rechute [138]**

Trial	Regimen	No. of patients	Overall response rate (%)	CR plus VGPR (%)	Progression-free survival (Median in months)	P value for progression free survival	Overall survival <sup>a</sup> (Median in months)	P value for overall survival
Lonial et al	Rd	325	66	28	15		40	N/A
	Elo-Rd	321	79	33	19	<.001	44	0.03
Stewart et al	Rd	396	67	14	18		40	0.04
	KRd	396	87	32	26	0.001	48	
Moreau et al	Rd	362	72	7	15		N/A	N/A
	IRd	360	78	12	21	.012	N/A	
Dimopoulos et al	Rd	283	76	44	18.4	<.001	N/A; 87% at 1 year	NS
	DRd	286	93	76	NR		N/A; 92% at 1 year	
Palumbo et al	Vd	247	63	29	7.2	<.001	N/A; 70% at 1 year	0.30
	DVd	251	83	59	NR		N/A; 80% at 1 year	
San Miguel et al	Vd	381	55	6	8.1		36	0.54
	Pano-Vd	387	61	11	12	<.0001	40	
San Miguel et al	Dex	153	10	0	1.9		8	NS
	Pd	302	31	1	4.0	<.0001	13	
Dimopoulos et al	Vd	465	63	6	9		40	0.01
	Kd	464	77	13	19	<.0001	48	

<sup>a</sup>Estimated from updated publication when available; estimated from survival curves when not reported.

CR, complete response; Dex, high dose dexamethasone; DRd, daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; DVd, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Elo-Rd, Elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; IRd, ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Kd, carfilzomib, dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; Kd, carfilzomib, dexamethasone; N/A, not available; NS, not significant; Pano-Vd, Panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Pd, pomalidomide, dexamethasone; Rd, lenalidomide plus dexamethasone; Vd, bortezomib, dexamethasone.

## 11.1. Associations contenant du bortézomib

Ces schémas conviennent aux patients ayant reçu une trithérapie contenant du bortézomib pendant un certain temps, et qui ont ensuite arrêté tout traitement. Chez ces patients, si la rechute survient après une période de rémission relativement longue sans traitement, reprendre le même schéma thérapeutique ou un schéma similaire présente peu de risque. Tout comme dans le MM nouvellement diagnostiqué, le VRd, le VCd et le VTd sont des schémas recommandés dans le MM en rechute [230,231].

## 11.2. Carfilzomib

Le carfilzomib est un nouveau tétrapeptide epoxycétone IP, ayant l'AMM en Europe depuis 2015 [232]. Il est indiqué en association, soit avec le lénalidomide et la dexaméthasone, soit avec la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Dans une étude de phase 2 de 266 patients, dont 80 % réfractaires au lénalidomide et au bortézomib, le carfilzomib en monothérapie a montré un taux de réponse de 24 % avec une durée médiane de 8 mois [233]. Le KRd a ensuite montré son efficacité dans un autre essai randomisé, et est désormais une option thérapeutique majeure dans le MM en rechute [161]. L'association carfilzomib et dexaméthasone a montré sa supériorité en termes de SSP et de SG versus bortézomib et dexaméthasone dans le MM en rechute [228,229]. Le carfilzomib est classiquement administré 2 fois par semaine à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup>, mais la dose de 70 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine est une alternative potentiellement aussi efficace, et parfois même plus pratique. Le carfilzomib est moins pourvoyeur d'effets indésirables neurologiques que le bortézomib, mais une faible proportion de patients (environ 5 %) développe des effets indésirables cardiaques graves. Les schémas thérapeutiques à base de carfilzomib constituent une option de premier choix en cas de rechute, même chez les patients réfractaires au bortézomib.

## 11.3. Ixazomib

L'ixazomib est un IP utilisé *per os* en cas de MM nouvellement diagnostiqué et de rechute [167,234]. Il présente l'avantage de ne nécessiter qu'une seule prise hebdomadaire. Il présente plus d'effets indésirables gastro-intestinaux que le bortézomib, mais aussi un risque moindre de neurotoxicité. Dans un essai randomisé chez des patients en rechute, l'IRd (ixazomib, lénalidomide, dexaméthasone) a amélioré la SG comparé au Rd [167]. L'ixazomib a obtenu

l'AMM en Europe en 2016 en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur [235].

## **11.4. Pomalidomide**

Le pomalidomide est un analogue du thalidomide et du lénalidomide, qui a obtenu l'AMM en Europe en 2013. Il est indiqué en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement [236]. Le pomalidomide est actif chez les patients en rechute réfractaire, même ceux pour lesquels le lénalidomide est devenu inefficace [237,238]. Le taux de réponse obtenu avec le pomalidomide plus dexaméthasone (Pd) chez les patients réfractaires au lénalidomide et au bortézomib est d'environ 30 % [152,239]. Dans un essai randomisé, le Pd s'est montré plus efficace que la dexaméthasone forte dose chez les patients réfractaire aux autres traitements du MM [227]. Les trithérapies à base de pomalidomide, telles que le DPd (daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone) et le KPd (carfilzomib, pomalidomide, dexaméthasone) sont des options thérapeutiques de choix pour les patients en rechute et réfractaires au lénalidomide.

## **11.5. Daratumumab**

Le daratumumab est un anticorps monoclonal anti-CD38 ayant montré son intérêt dans le MM en rechute et le MM réfractaire [176]. Dans un essai de phase 2, le daratumumab en monothérapie atteignait un taux de réponse de 30 % chez des patients lourdement traités auparavant [177]. Le daratumumab a obtenu l'AMM en Europe en 2017 [240] :

- en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP 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.

Les différentes combinaisons incluant du daratumumab n'ont pas été comparée face à face, mais tous les schémas à base de daratumumab présentent une diminution du risque de progression, et devraient être considérés dès la première rechute [241].

## **11.6. Elotuzumab**

L'elotuzumab est un anticorps monoclonal ciblant la *signaling lymphocytic activation molecule* F7 (SLAMF7) [166]. Contrairement au daratumumab, l'elotuzumab n'a aucune action en monothérapie mais présente une action synergique combiné avec Rd. Lors d'un essai randomisé, ERd (elotuzumab, lénalidomide, dexaméthasone) s'est montré supérieur au Rd [166]. L'elotuzumab a obtenu l'AMM en Europe en 2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur [242].

## 11.7. Doxorubicine

Les anthracyclines ont une faible activité en tant que monothérapie. Une étude avait montré la supériorité de l'association bortézomib plus doxorubicine versus bortézomib seul [243]. Cependant, la doxorubicine est rarement utilisée du fait de la disponibilité de meilleurs médicaments. Les schémas contenant de la doxorubicine tels que le PAD ou le VDT-PACE peuvent être utiles chez les patients avec un MM agressif réfractaire aux autres traitements.

## 11.8. Panobinostat

Le panobinostat est un inhibiteur non sélectif de l'histone désacétylase qui a obtenu son AMM européenne en 2015. Il est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un IMiD [244]. Son mécanisme d'action est le blocage de la voie alternative « *aggresome pathway* » qu'utilisent les cellules myélomateuses pour contourner les effets léthaux de l'inhibition du protéasome. En le combinant au bortézomib, on obtient ainsi une double inhibition, protéasome et *aggresome* [245,246]. Dans un essai randomisé, l'association panobinostat plus bortézomib et dexaméthasone s'est montrée supérieure à l'association bortézomib et dexaméthasone plus placebo en termes de SSP [168]. Néanmoins, le panobinostat est associé à un risque élevé de diarrhées sévères, et son utilisation nécessite une surveillance en ce sens.

## 11.9. Autres options thérapeutiques

Bien que de nombreuses options soient désormais disponibles, les patients deviennent de plus en plus réfractaires à tous les médicaments. Quelques possibilités demeurent néanmoins, notamment les schémas à base de bendamustine [247,248]. L'ajout de panobinostat à une

trithérapie contenant un IP, ou l'ajout de daratumumab à une autre trithérapie sont également envisageables. Bien qu'il n'ait pas l'AMM dans le traitement du MM, le venetoclax semble apporter un bénéfice chez les patients avec une t(11 ;14) [249]. Chez les patients jeunes à haut-risque, la greffe allogénique de cellules souches peut être envisagée.

## **11.10. Thérapeutiques émergentes**

Deux thérapeutiques semblent les plus prometteuses : la modification génétique de lymphocytes T afin de les doter de récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) [250], et le ciblage du *B-cell maturation antigen* (BCMA) [251]. En parallèle, un nouvel anti-CD38 (isatuximab), de nouveaux IPs (marizmob, oprozomib) ainsi que des inhibiteurs de kinase (filanesib, dinaciclib) sont en cours de développement.

## **11.11. Recommandations**

Les patients éligibles à l'ASCT devraient en bénéficier comme thérapie de sauvetage en cas de rechute s'ils n'en ont jamais bénéficié, ou s'ils en ont bénéficié et obtenu une rémission durable auparavant.

Si la rechute survient au-delà de 6 mois d'arrêt de tout traitement, le traitement initial peut être repris.

Pour la première rechute chez les patients réfractaires au lénalidomide, le schéma recommandé est le DPd. Les alternatives sont le DVd, le KPd et le VCd.

A partir de la seconde rechute, la mise en place d'une trithérapie contenant au moins 2 nouveaux médicaments auquel le patient n'est pas réfractaire est nécessaire.

Chez les patients à rechutes multiples et réfractaires aux médicaments habituels, la bendamustine, l'ajout du panobinostat à un IP, l'ajout du daratumumab en quadrithérapie, le

venetoclax chez les patients t(11 ;14) et la greffe allogénique chez les patients jeunes à haut risque sont des possibilités.

Chez les patients présentant des rechutes agressives avec leucémie à plasmocytes ou plasmocytomes extramédullaires, les anthracyclines, dans un schéma tel que le VDT-PACE sont indiquées.

La durée du traitement de la rechute n'est pas codifié, mais dans les schémas contenant un IP, il est raisonnable d'interrompre le traitement lorsqu'un plateau est atteint afin de limiter la toxicité [138].

## 12. Critères de réponse

L'IMWG a développé en 2006 la première définition des critères de réponse au traitement du MM [252]. Ces critères ont depuis été révisés maintes fois et leur dernière version date de 2016 [185].

### 12.1. Profondeur de la réponse et survie à long terme

L'association entre réponse complète (RC) et SSP est plus correcte que l'association entre RC et SG. Cependant une méta-analyse a montré dans 8 études sur 10 qu'une RC était corrélée à une meilleure SG [253]. Plusieurs études ont en parallèle montré la présence d'une MRD non détectée chez des patients en RC [254–256]. Indépendamment de la méthode utilisée pour détecter la MRD, les patients en RC avec une MRD *positive* présentant constamment une SSP inférieure à ceux MRD *negative* [90,254–260].

### 12.2. Détection de la MRD dans la moelle osseuse

L'examen de la moelle osseuse a été la pierre angulaire de l'évaluation de la maladie en l'absence d'une protéine monoclonale mesurable dans le sérum ou l'urine, qu'il s'agisse d'une maladie non sécrétante ou d'une réponse complète au traitement (réponse complète ou réponse complète stricte) [252,261]. De plus en plus, des tests sensibles ont été adoptés pour l'évaluation des prélèvements de moelle osseuse, y compris la cytométrie en flux multiparamétrique (MFC), l'ASO-qPCR et le séquençage VDJ de nouvelle génération, dans un effort pour accroître la sensibilité du dépistage des cellules myélomateuses [254,257,258,262].

### **12.3. Définition d'une RC MRD *negative***

Les critères de réponse de l'IMWG se sont ainsi enrichis d'une évaluation supplémentaire concernant la MRD pour les patients en RC clinique. A l'heure actuelle, la méthode de détection de la MRD est la MFC ou le séquençage de nouvelle génération. Les critères de réponse de l'IMWG complets (réponse clinique et MRD) sont présentés dans le *Tableau 14*.

### **12.4. Détection d'une maladie extramédullaire**

Les maladies extramédullaires sont de plus en plus fréquemment diagnostiquées à la suite du développement d'imageries sensibles et d'améliorations de la survie des patients atteints de MM. L'incidence estimée de maladies extramédullaires détectées parmi une cohorte de patients vus sur une période de 10 ans était de 9 %, les patients à haut-risque ayant un risque élevé de développer un maladie extramédullaire à terme [263]. Pour s'assurer de l'éradication complète de la tumeur, l'évaluation du compartiment extramédullaire est importante, en particulier pour définir une RC de qualité.

La TEP au 18F-FDG est un excellent outil pour évaluer l'activité métabolique tumorale et l'effet du traitement sur le métabolisme des cellules tumorales. Plusieurs études affirment ainsi que la détection des lésions positives à la TEP a une valeur pronostique chez les patients atteints de MM, que ce soit lors du diagnostic ou lors de la rechute [90,264–267]. En plus de l'évaluation métabolique par la TEP, la TDM à faible dose habituellement effectuée avec la TEP 18F-FDG est sensible pour le dépistage des lésions osseuses associées au MM.

L'IRM est un examen de choix pour détecter l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses avant que la destruction osseuse ne soit détectable par les radiographies standard. Le rôle de l'IRM a été largement étudié dans le cadre des patients présentant des symptômes et asymptomatiques du myélome multiple [58,268].

**Tableau 14. Critères de réponse de l'IMWG (MRD incluse) [185]**

Response criteria*	
<b>IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)</b>	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years)†
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF† on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>7</sup> nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 <sup>7</sup> nucleated cells‡ or higher
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less-mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue¶
<b>Standard IMWG response criteria  </b>	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease ¶¶,	Any one or more of the following criteria: Increase of ≥25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥0.5 g/dL); Serum M-protein increase ≥1 g/dL if the lowest M component was ≥5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be ≥10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥10%); Appearance of a new lesion(s), ≥50% increase from nadir in SPD§§ of >1 lesion, or ≥50% increase in the longest diameter of a previous lesion ≥1 cm in short axis; or ≥50% increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per μL) if this is the only measure of disease
Clinical relapse	Clinical relapse requires one or more of the following criteria: Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice; Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression); Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and ≥1 cm) increase as measured serially by the SPD§§ of the measurable lesion; Hypercalcaemia (>11 mg/dL); Decrease in haemoglobin of ≥2 g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions; Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma; Hyperviscosity related to serum paraprotein
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of ≥5% plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia see above)
Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma); Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of ≥5% clonal plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)

For MRD assessment, the first bone marrow aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2 mL (to obtain sufficient cells), but maximally 4–5 mL to avoid haemodilution. IMWG=International Myeloma Working Group. MRD=minimal residual disease. NGF=next-generation flow. NGS=next-generation sequencing. FLC=free light chain. M-protein=myeloma protein. SPD=sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions. CRAB features=calcium elevation, renal failure, anaemia, lytic bone lesions. FCM=flow cytometry. SUV<sub>max</sub>=maximum standardised uptake value. MFC=multi-parameter flow cytometry. \*F-PDG PET=18F-fluorodeoxyglucose PET. ASCT=autologous stem cell transplantation. †All response categories require two consecutive assessments made any time before starting any new therapy. For MRD there is no need for two consecutive assessments, but information on MRD after each treatment stage is recommended (eg, after induction, high-dose therapy/ASCT, consolidation, maintenance). MRD tests should be initiated only at the time of suspected complete response. All categories of response and MRD require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. However, radiographic studies are not required to satisfy these response requirements except for the requirement of FDG PET if imaging MRD-negative status is reported. ‡Sustained MRD negativity when reported should also annotate the method used (eg, sustained flow MRD-negative, sustained sequencing MRD-negative). †Bone marrow MFC should follow NGF guidelines. ‡The reference NGF method is an eight-colour two-tube approach, which has been extensively validated. The two-tube approach improves reliability, consistency, and sensitivity because of the acquisition of a greater number of cells. The eight-colour technology is widely available globally and the NGF method has already been adopted in many flow laboratories worldwide. The complete eight-colour method is most efficient using a lyophilised mixture of antibodies which reduces errors, time, and costs. 5 million cells should be assessed. The FCM method employed should have a sensitivity of detection of at least 1 in 10<sup>6</sup> plasma cells. §DNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia). ¶Criteria used by Zamagni and colleagues,¶ and expert panel (IMFetus; Italian Myeloma criteria for PET Use). ¶¶ Baseline positive lesions were identified by presence of focal areas of increased uptake within bones, with or without any underlying lesion identified by CT and present on at least two consecutive slices. Alternatively, an SUV<sub>max</sub> ≥ 5 within osteolytic CT areas >1 cm in size, or SUV<sub>max</sub> ≥ 1.5 within osteolytic CT areas ≥ 1 cm in size were considered positive. Imaging should be performed once MRD negativity is determined by MFC or NGS. || Derived from International uniform response criteria for multiple myeloma. ||| Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues. ¶¶ When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a ≥90% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extamedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response. ¶¶ All recommendations regarding clinical use relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated FreeLite test (Binding Site, Birmingham, UK). †† Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of ≥4:1 or ≤1:2. ††† Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG κ in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody. §§ Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD. ¶¶¶ Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival. |||| In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.

### 13. Survie

Avant l'introduction des agents alkylants, la survie médiane des patients atteints de MM était estimée à 33 mois [269]. Grâce à l'utilisation du melphalan et au développement de l'ASCT à partir des années 1980, la survie s'est améliorée. Ce n'est cependant qu'avec l'apparition des premiers IPs et IMiDs que le pronostic s'est considérablement amélioré.

Un autre progrès essentiel, nettement plus difficile à apprécier en termes d'impact sur la survie, est la prise en charge des complications et notamment des infections, pourvoyeuses de décès précoces (jusqu'à 45 % de décès dans les 6 mois après le diagnostic [14]).

En France, entre 2005 et 2010, les survies nettes et observées à 5 ans étaient respectivement de 42 % et 47 % (*Tableau 15*) [10].

*Tableau 15. Survie observée et nette (%) à 1, 3 et 5 ans selon le sexe [IC 95 %] [10]*

	1 an		3 ans		5 ans	
	observée	nette	observée	nette	observée	nette
Homme	77 [76-79]	80 [78-81]	56 [54-58]	61 [59-63]	41 [39-43]	47 [44-49]
Femme	79 [78-81]	81 [80-83]	58 [56-60]	62 [60-64]	42 [40-45]	47 [44-50]
Tous	78 [77-79]	81 [79-82]	57 [56-58]	62 [60-63]	42 [40-43]	47 [45-49]

L'écart de survie entre hommes et femmes est plutôt faible mais toujours en faveur des femmes, sauf pour la catégorie des sujets de 75 ans et plus où les taux de survie sont équivalents (*Tableau 16*) [10].

La survie nette après le diagnostic diminue avec l'âge, passant de 76 % à 5 ans chez les sujets les plus jeunes à 31 % pour les plus âgés (*Figure 8*).

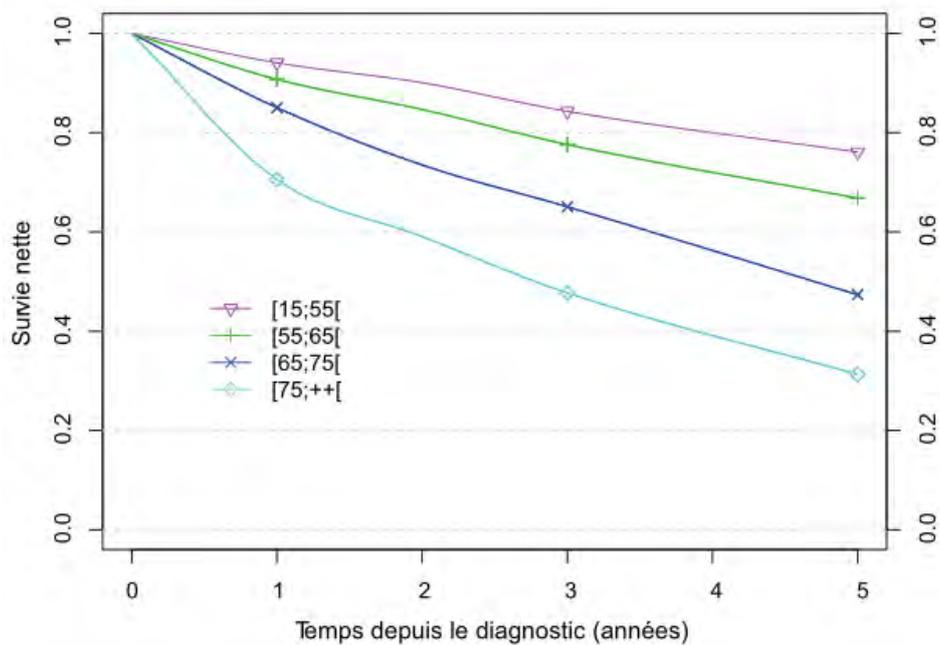
Globalement, l'excès de mortalité est maximal immédiatement après le diagnostic puis diminue rapidement pendant la première année pour rester stable pendant la seconde et la troisième année. Au-delà, il a tendance à croître faiblement jusqu'à 5 ans. Cet excès de mortalité

initial est plus accentué, et reste stable par la suite chez les plus âgés, mais à un niveau plus élevé que celui des autres tranches d'âge (**Figure 9**) [10].

**Tableau 16.** *Survie nette (%) à 1, 3 et 5 ans selon l'âge, chez l'homme et chez la femme [IC à 95 %] [10]*

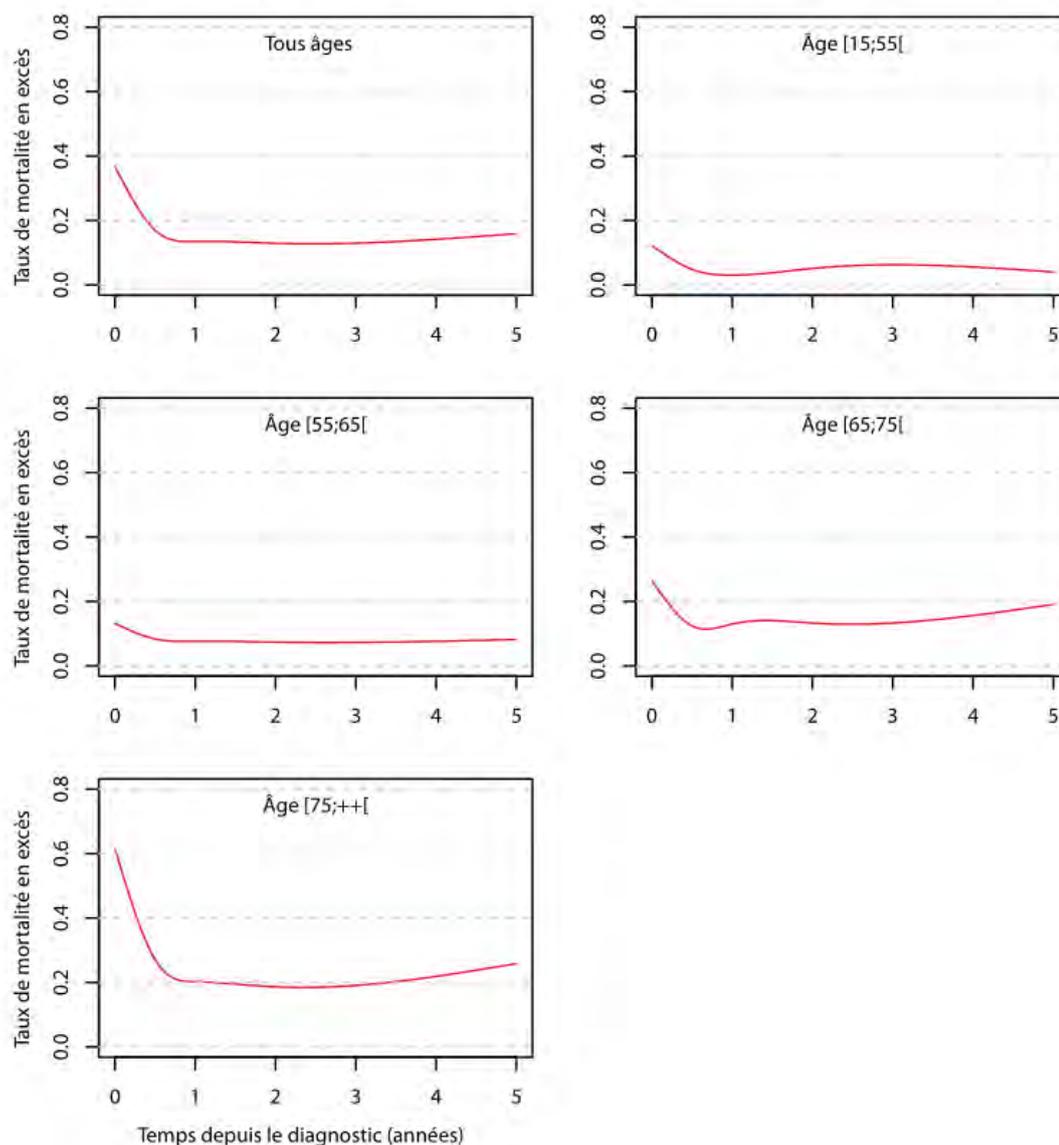
	1 an		3 ans		5 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
[15;55[	94 [91-97]	94 [91-98]	83 [79-88]	86 [81-91]	74 [69-80]	79 [73-86]
[55;65[	88 [86-91]	94 [91-96]	76 [72-80]	80 [76-84]	65 [60-70]	69 [64-75]
[65;75[	82 [79-85]	89 [86-91]	63 [59-67]	68 [64-72]	44 [40-50]	51 [46-56]
[75;+][	70 [66-73]	72 [69-74]	46 [42-50]	49 [46-53]	31 [27-35]	32 [28-36]
Tous	80 [78-81]	81 [80-83]	61 [59-63]	62 [60-64]	47 [44-49]	47 [44-50]

**Figure 8.** *Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic, période 1989-2013 [10]*



**Figure 9.** Taux de mortalité en excès en fonction du temps depuis le diagnostic, tous âges et par classe d'âge [10]

Le taux est exprimé en nombre de décès pour une personne-année.



La survie nette à 5 ans du MM et plasmocytome au sein de la zone registre en France (47 % durant la période d'étude (2005-2010)), est comparable à celle observée aux États-Unis (45 %) [270] ou en Allemagne (46 %) [271].

Le pronostic à 1, 5 et 10 ans est comparable pour les deux sexes. La faible différence entre la survie observée et la survie nette confirme que la plupart des patients décèdent de la maladie, mis à part chez les patients les plus âgés (75 ans et plus).

La survie à long terme (15 ans) reste cependant faible, y compris chez les patients les plus jeunes (31 % pour les patients âgés de 15 à 55 ans).

Le MM reste une maladie de pronostic relativement péjoratif surtout chez les patients âgés. La tendance à l'amélioration de la survie concerne les patients les plus jeunes ce qui s'interprète en faveur d'une avancée thérapeutique [10].

## **14. Prise en charge des complications infectieuses**

Il existe de nombreuses complications liées au MM et à ses traitements. On peut ainsi citer rapidement :

- Les compressions médullaires avec épidurite nécessitant une laminectomie décompressive en urgence ;
- Le syndrome d'hyperviscosité pris en charge par des échanges plasmatiques ;
- L'hypercalcémie traitée par hydratation et bisphosphonates ;
- Les lésions osseuses, prises en charge par radiothérapie externe, cimentoplastie ou dénosumab selon les localisations ;
- Les événements thromboemboliques, prévenus par l'aspirine, les HBPM ou les AVK selon le niveau de risque.

Nous nous attarderons cependant plus longtemps sur la prise en charge des complications infectieuses, qu'elles soient bactériennes, virales ou parasitaires, car elles sont fréquentes au cours du MM.

### **14.1. Déficit immunitaire**

Le déficit immunitaire du MM est lié à des dysfonctions des lymphocytes B, à l'origine d'une hypogammaglobulinémie polyclonale, mais aussi des lymphocytes T et NK [15,272]. Des études récentes ont montré un risque accru d'infection dès le stade MGUS, marquant ainsi la précocité du déficit immunitaire [16,17]. Les patients atteints de MM présentent en parallèle une moindre réponse immune, que ce soit aux vaccins ou aux infections [18,19,272].

En plus du déficit immunitaire lié au MM, l'intensification des traitements proposés depuis ces dernières années ont fait émerger un nouveau spectre de pathogènes atteignant les patient, et mettant ainsi en évidence le rôle immunodépresseur de ces médicaments [13,20–22].

De plus, les patients atteints de MM présentent souvent un âge avancé, associé à une fragilité accrue et à de multiples comorbidités, qui constituent des facteurs de risque supplémentaires d'infection [23,273].

Une étude récente a montré, sur 9 253 patients atteints de MM, un risque d'infections bactériennes multiplié par 7, et d'infections virales multiplié par 10, par rapport à des témoins de même âge et sexe. Après 1 an de suivi, les infections étaient responsables de 22 % des décès observés. Les pathogènes les plus souvent en cause étaient *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, les bacilles gram négatif, et certains virus (HSV et VZV) [274].

## 14.2. Infections bactériennes

Il n'existe que peu d'études prospectives évaluant la prophylaxie par antibiotiques des patients atteints de MM. Dans une étude de phase 2 de 157 patients ayant bénéficié d'une ASCT, la prise de ciprofloxacine et de vancomycine réduisait le risque de survenue de neutropénie fébrile, sans toutefois modifier le risque de d'hospitalisation ou de mortalité [275]. Dans une autre étude, 212 patients ont été divisés en trois groupes : ciprofloxacine, cotrimoxazole et placebo. Les taux d'infections sévères étaient similaires dans les 3 groupes : 12,5 %, 6,8 % et 5,9 % respectivement [276].

Lors d'un essai avec traitement par Rd, le taux d'infections bactériennes sévères était de 14 %, contre 30 % en cas de traitement par Pd, durant les 3 premiers mois de traitement [277,278]. La prophylaxie antibiotique doit ainsi être considérée lors des 3 premiers mois de prise d'IMiDs, particulièrement chez les patients avec une maladie agressive, des antécédents d'infection ou neutropéniques [279]. Il n'existe pas de données à ce jour pour privilégier une stratégie d'antibiotiques plutôt qu'une autre. La seule mise en garde concerne le pomalidomide et les fluoroquinolones, dont l'association entraîne un risque de surdosage en pomalidomide [279].

L'administration d'immunoglobulines polyvalentes est habituellement réservée aux cas d'hypogammaglobulinémies profondes avec infections répétées ou sévères. Son efficacité demeure cependant incertaine avec des données discordantes [280,281].

### **14.3. Infections virales**

Le risque de réactivation virale est majoré dans le MM du fait de la lymphopénie, des corticoïdes, et des IPs. Lors de l'essai APEX, il a ainsi été constaté une réactivation HSV-VZV chez 13 % des patients sans prophylaxie virale et recevant du bortézomib [20]. Chez les patients recevant un IP, la prophylaxie des virus HSV et VZV par valaciclovir est ainsi recommandée dès le début du traitement, et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'IP [27,279].

### **14.4. Infections opportunistes**

La prévention des infections opportunistes, notamment à *Pneumocystis jirovecii*, se fait classiquement par du cotrimoxazole, ou des aérosols de pentamidine en cas d'allergie ou de cytopénie induite par le cotrimoxazole. Cette prophylaxie est débutée en même temps que la chimiothérapie et poursuivie jusqu'à 6 mois après arrêt des traitements. Elle est particulièrement importante chez les patients bénéficiant d'une ASCT [27].

La prophylaxie des candidoses cutanéomuqueuses par fluconazole n'est pas recommandée, mis à part pour certains patients recevant de fortes doses de dexaméthasone [27].

### **14.5. Vaccinations**

Les patients atteints de MM présentent une moins bonne réponse immune aux vaccins, notamment aux vaccins polysaccharidiques, et dans une moindre mesure, aux vaccins à

antigènes protéiques. Ainsi, environ 20 % des patients développent un taux d'anticorps protecteur après une vaccination anti-HIB. Ils sont 40 à 60 % à atteindre ce seuil après une vaccination anti-SP [25]. Les patients n'atteignant pas ce seuil protecteur restent cependant moins susceptibles à des infections sévères [25]. Ces vaccinations demeurent ainsi recommandées, en dépit de leur efficacité incertaine, étant donné leur faible coût et leur quasi absence de toxicité [27,279]. La vaccination de l'entourage est également recommandée afin d'éviter le risque de transmission au patient. Le schéma habituel de la vaccination anti-HIB est une seule dose de 0,5 ml d'ACT-HIB®. Concernant le SP, le schéma « prime boost » recommandé depuis 2013 consiste en une injection de vaccin conjugué 13 valences PREVENAR®, suivi 8 semaines plus tard d'une injection de vaccin non-conjugué 23 valences PENUMOVAX® (anciennement PNEUMO23®) [282].

La vaccination antigrippale annuelle est également recommandée, pour le patient et son entourage. La recommandation actuelle fait toujours état d'une seule injection annuelle [283]. Cependant, du fait d'une réponse immune déficiente, une double vaccination boostée a été étudiée et montre de meilleurs taux de séroprotection qu'une dose unique [29,284]. Ce schéma boosté ne fait cependant pas encore l'objet de recommandations officielles.

Les vaccins vivants restent quant à eux formellement contre-indiqués, du fait du risque de développement d'infection liée à la vaccination chez ces patients à l'immunité compromise. Aucune donnée n'existe sur ce sujet cependant.

**PARTIE II : LE SYSTEME NATIONAL DES  
DONNEES DE SANTE (SNDS) UTILISE A DES  
FINS DE RECHERCHE**

# 1. Présentation du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) trouve ses racines lors de la création de son ancêtre, le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le SNIIRAM, créé en 2003, avait pour objectif initial de suivre les dépenses de l'Assurance Maladie ainsi que d'évaluer les pratiques de soins [285]. Il contenait initialement uniquement les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ou régime général. Cette base de données anonymes s'est ensuite enrichie des données de remboursement de soins issues des principaux régimes de l'Assurance Maladie (régime général, Mutualité Sociale Agricole (MSA), Régime Social des Indépendants (RSI), Sections Locales Mutualistes (SLM)), et couvre ainsi désormais 98,8 % de la population française [286]. Depuis la loi de modernisation du système de santé de janvier 2016, le SNDS regroupe les informations issues des données de l'assurance maladie (base SNIIRAM), les données des hôpitaux (base PMSI), les causes médicale de décès (base CépiDC de l'INSERM) [287].

## 1.1. Données de la base SNIIRAM

Les données individuelles des bénéficiaires sont transmises par chaque régime de sécurité sociale et stockées au niveau national de façon anonyme au sein du Datamart de Consommation Inter Régimes (DCIR). Les données disponibles au sein du DCIR s'articulent à partir de 4 sources de données principales [288] :

- Le référentiel des consommateurs du SNDS. Ce référentiel comprend les données socio-démographiques des bénéficiaires avec entre autres : la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence (commune, département) et la date de décès. Cependant,

certaines données indirectement identifiantes ne peuvent être utilisées de façon conjointes et croisées de manière à préserver l'anonymat des patients.

- Le référentiel médicalisé. Ce référentiel recense les bénéficiaires d'une Affection de Longue Durée (ALD) de la liste des 30 pathologies ouvrant à une prise en charge à 100% pour les soins et prestations associés à cette ALD. Les pathologies à l'origine de la demande d'exonération sont codées selon la 10<sup>ème</sup> édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10).
- Les tables des prestations remboursées en dehors du secteur hospitalier. Cette partie du DCIR donne l'accès à toutes les prestations remboursées par l'Assurance Maladie en dehors du secteur hospitalier. On y retrouve :
  - o Actes médicaux codé selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) avec la date de réalisation de l'acte ;
  - o Actes de biologie ;
  - o Codes Identifiant de Présentation (CIP) et ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) des médicaments remboursés, la date de délivrance ainsi que les informations sur le prescripteur ;
  - o Consultations ou visites chez un médecin généraliste ou spécialiste ;
  - o Prestations de transport ;
  - o Informations relatives aux pensions d'invalidité, aux accidents de travail et aux maladies professionnelles ;
  - o Indemnités journalières.

## **1.2. Données du PMSI**

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) constitue les données de prestations de soins remboursés par les établissements hospitaliers publics et privés.

Ces données sont recueillies par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) au sein de chaque établissement puis transmises au SNDS [289]. Le PMSI regroupe notamment les données relatives aux pathologies prises en charge lors de l'hospitalisation disponible sous la forme de 3 variables : le diagnostic principal (DP), le diagnostic relié (DR) et les diagnostics associés (DA) codés selon la CIM-10. Cette information est disponible pour chaque patient dans le résumé de sortie standardisé produit après tout séjour hospitalier. Depuis 2009, le DP est « le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale ». Le DR a pour rôle « en association avec le diagnostic principal, de rendre en compte de la prise en charge du patient ». Il permet de préciser le contexte pathologique de cette prise en charge. Les DAs correspondent à des pathologies ou symptômes coexistant avec le DP (autres affections, complication de la comorbidité principale, séquelles liées à une pathologie guérie...). Les autres variables disponibles sont entre autres l'établissement de prise en charge (identification FINESS), les dates d'hospitalisations, les informations relatives aux médicaments onéreux pris en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) et aux médicaments retrocédables. La fiabilité des données issues du PMSI est croissante à partir de 2007 puisque le chaînage du SNDS avec le PMSI ne devient véritablement exhaustif qu'après cette période avec la mise en place effective de la tarification à l'activité (T2A) [285,286,288,290,291].

### **1.3. Données du CépiDC**

Depuis juin 2018, les causes médicales de décès des années 2013, 2014 et 2015 sont disponibles dans le SNDS. Elles complètent les données individuelles de recours aux soins des bénéficiaires. Les données individuelles sur les causes médicales de décès sont élaborées par le CépiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès) qui est un laboratoire de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Il s'agit des décès survenus

sur le territoire français, métropole et départements d'outre-mer [292]. Auparavant, seule la date du décès était liée aux autres données [285].

## **1.4. Autres données**

A terme, deux autres bases de données seront incluses dans le SNDS [293] :

- Le système d'information des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) de la Caisse Nationale de Solidarité de l'Autonomie (CNSA) fournira des données sur les personnes en situation de handicap ;
- Un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire.

## **1.5. Lien entre les différentes bases de données**

Les 3 bases de données principales, SNIIRAM, PMSI et CépiDC, sont reliées entre elles par le Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR). Un algorithme de brouillage unidirectionnel permet ensuite de créer le lien entre toutes les bases de données tout en empêchant de remonter au NIR original ou à l'identité du patient [294–297].

Bien qu'il existe formellement trois bases de données distinctes mais reliées entre elles, la base de données complète comprenant les trois bases (prestations, hospitalisations et décès) est considérée comme une seule base de données, appelée SNDS.

## 2. Modalités d'accès au SNDS

La collecte et la restitution des données ont été organisées de manière à offrir plusieurs interfaces permettant l'accès aux données du SNDS selon des modalités particulières à chaque interface. Ainsi, en fonction des objectifs des travaux de recherche ou d'évaluation, les données du SNDS peuvent être restituées et utilisées selon plusieurs interfaces décrites ci-après :

- Les datamarts permettent l'accès à des données agrégées pour des finalités spécifiques et sont accessibles en ligne sans durée de conservation ;
- Le DCIR regroupe les données individuelles des bénéficiaires disponibles actuellement pour une durée de 3 ans plus l'année en cours (avec une évolution attendue pour 5 ans plus l'année en cours) avec une historisation de 10 ans pour les données PMSI ;
- L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) constitue un échantillon permanent au 1/97<sup>ème</sup> du SNDS représentatif en termes d'âge et de sexe, soit les données d'environ 660 000 bénéficiaires de l'Assurance Maladie. Il a été créé dans le but de pallier aux deux principales limites du SNDS qui sont, d'une part, la durée d'accès limitée aux données dans le temps réduisant l'analyse des études longitudinale, et d'autre part l'accès limité aux données des bénéficiaires qui perçoivent des remboursements (absence de donnée pour les non-consomphants). Les données sont disponibles depuis 2003 pour le régime général avec une implémentation des autres régimes et une fiabilité croissante au cours des années suivantes. L'objectif final étant de fournir un historique des données sur 20 ans. La profondeur de champ de l'EGB permet donc de mener des études longitudinales et de constituer des groupes témoins. En revanche, en raison de la taille de l'échantillon, son utilisation reste assez limitée dans le cadre de pathologie ou d'évènements rares. L'EGB est accessible en ligne [288,289,298].

## **3. Le SNDS utilisé à des fins de recherche**

### **3.1. Forces**

Le principal atout du SNDS est de fournir un échantillon représentatif et exhaustif du parcours de soin des patients dans des conditions de vraie vie (98,8 % de la population française) [286]. En effet, la liaison avec le PMSI permet de suivre les hospitalisations d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années. De plus, le PMSI étant soumis à des règles de codage, les données sont produites de façon standardisée à l'échelle nationale. Ces informations, couplées aux données de remboursement produites en ville, permettent d'avoir un aperçu global des pratiques médicales en conditions réelles de soin. La finalité de la transmission des données étant le remboursement des prestations effectuées, l'exhaustivité des données est systématique dans la grande majorité des cas. Ceci permet donc de pallier à plusieurs biais ou erreurs systématiques fréquemment rencontrés au sein des études observationnelles épidémiologiques. L'exhaustivité des données suppose également l'absence de tout biais de sélection habituellement retrouvés sur les cohortes constituées au sein d'une seule ou d'un seul type d'institutions (cohortes mono- ou pluricentriques uniquement hospitalières par exemple). Un biais de sélection est systématiquement présent lors de la sélection de participants pour une étude. Ils peuvent aboutir à un défaut de représentativité de la population source (e.g., cohorte de patients uniquement hospitaliers) et donc à des résultats difficilement transposables à la population cible (e.g., tout patient à l'échelle nationale). Ces biais de sélections peuvent survenir lors de la constitution de l'échantillon représentatif de la population cible (lieu, modalités de recrutement...). Ils peuvent également survenir au cours de l'étude par attrition, correspondant à la perte de patients au cours de l'étude ne se faisant pas au hasard mais selon des caractéristiques propres aux patients. L'identification des bénéficiaires dans le SNDS par un identifiant unique, le NIR, permet de suivre le parcours d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années sans aucune possibilité de perte de vue.

La deuxième force du SNDS la grandeur de ses effectifs. La grande taille de population couverte permet d'apporter de la puissance aux analyses statistiques permettant ainsi d'augmenter la probabilité de mettre en évidence des différences significatives lorsqu'elles existent. Ainsi, l'utilisation du SNDS est particulièrement adaptée à l'étude des pathologies ou d'évènements rares. Dans ce contexte, certaines initiatives ont été mises en place pour produire des cohortes à l'échelle nationale sur des pathologies rares, comme le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI). La cohorte FAITH permet donc, à partir des données du SNDS, un suivi de l'ensemble des cas incidents de PTI chez l'adulte en France et facilite ainsi la production de données épidémiologiques sur le PTI, sa prise en charge, et ses complications associées [299–301]. Enfin, le SNDS permet la constitution de groupes témoins (consommateurs de soins ou non) plus aisément que lors d'études cliniques classiques [288].

### **3.2. Limites**

La nature administrative du SNDS et la structure complexe de ses données sont associées à des biais ainsi qu'à de multiples difficultés techniques qu'il convient de maîtriser par une connaissance fine de la constitution de ces bases et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable, améliorée et facilitée des données brutes.

Le premier biais qu'il convient de minimiser est le biais de classement (ou d'information) dans l'identification des pathologies ou évènements d'intérêt. Un biais de classement est une erreur induite dans la mesure d'un évènement donné aboutissant à classer de façon incorrecte les participants de l'étude en « malade/non malade » ou « exposés/non exposés ». La première difficulté est associée à la structure brute des données ne permettant pas une identification directe des pathologies ou évènements. Ainsi, l'identification des pathologies d'intérêt peut se faire à partir des différentes sources de données présentes dans le SNDS : PMSI, ALD, actes médicaux ou prises en charge médicamenteuses spécifiques. De ce fait, il est nécessaire de

développer des algorithmes d'identification basés sur une réflexion scientifique préalable adaptée à chaque pathologie ou évènement, puis de les valider au maximum en les confrontant à des données cliniques. En effet, on peut supposer que la fiabilité d'identification peut varier d'une source à l'autre mais également d'une pathologie à l'autre, à cause de modalités de prise en charge plus ou moins spécifiques. Dans ce cadre, le réseau REDSIAM a été fondé en 2014 avec pour objectif de développer et de diffuser des algorithmes destinés à repérer des individus atteints de pathologies spécifiques dans le SNDS [302]. Cependant, la problématique de la validation des performances de détection de ces algorithmes doit se poser au maximum pour la validité des résultats produits. En effet, une autre source de variabilité mal connue est l'hétérogénéité des pratiques de codage d'un établissement ou d'une personne à l'autre liée à une mauvaise compréhension ou interprétation des règles de codage ainsi que le pourcentage d'erreur associées au codage. De plus, l'identification de la fraction et des caractéristiques des patients non-identifiés ou mal identifiés par le SNDS est de première importance car cela conditionne leur influence sur les résultats en fonction de l'objectif de l'étude. Ainsi, connaître les caractéristiques des patients non identifiés constitue un apport majeur dans l'interprétation ou la correction éventuelle des résultats [288].

Le second biais, est la confusion résiduelle inhérente aux données médico-administratives. En effet, plusieurs variables de confusion ne sont pas accessibles, telles que :

- Des données sociales comme le statut marital, le statut socio-économique (profession, salaire, etc) ;
- Des données sur les habitudes de vie et les comportements des patients comme le tabagisme, la pratique d'une activité sportive, les habitudes alimentaires, les conduites addictives, le statut du patient vis-à-vis du sommeil ou de l'anxiété ;

- L'absence de données cliniques comme le pronostic ou le stade des maladies, la présence d'antécédents familiaux, d'effets indésirables graves ou invalidants, les résultats des examens biologiques, génétiques ou cliniques des patients.

Ce biais peut être minimisé pour certaines variables en utilisant des « proxy » (variables permettant une identification indirecte). Ainsi, la défavorisation sociale peut être évaluée à partir d'indicateurs indirects comme le statut vis-à-vis de la CMU ou le calcul d'indice de défavorisation [303]. Les comorbidités ou les antécédents peuvent être identifiés via plusieurs sources (diagnostic d'hospitalisation, médicaments spécifiques) ou par des scores de comorbidités validés sur les données du SNDS. Il existe par exemple un algorithme permettant de définir le score de Charlson à partir des données du SNDS [304]. Cependant, l'absence de données cliniques soulève l'importance et la complémentarité des études de cohorte menées en recherche clinique ou sur d'autres bases de manière à contrôler la robustesse des résultats après ajustement sur des variables de confusion potentielles [288].

### **3.3. Intérêt du SNDS dans la mesure de l'exposition médicamenteuse**

En pharmaco-épidémiologie, la minimisation des biais de classement sur la mesure de l'exposition médicamenteuse est fondamentale puisque l'introduction de tel biais peut remettre en cause la validité des résultats obtenus. Or, la robustesse des résultats des données issues des études de pharmaco-épidémiologie est de première importance car ces études sont menées à des fins de surveillance (innocuité, mésusage) ou de mesure de l'efficacité et peuvent aboutir à des modifications de pratique (retrait du marché, plan de gestion des risques, etc). La qualité des données produites est donc indispensable notamment vis-à-vis des instances d'évaluation du médicament [305]. En pratique, il paraît illusoire d'écarter complètement les biais de classement associés à la mesure de l'exposition médicamenteuse. Cependant, l'utilisation des

bases de données de remboursement semblent pallier à de nombreuses limites associées aux autres méthodes de mesure de l'exposition médicamenteuse. Ces méthodes sont basées sur des enquêtes directes auprès des patients, des médecins ou des pharmaciens sur des échantillons restreints et le plus souvent sur la base de questionnaires. Dans ce contexte, le défaut de représentativité constitue la première limite. Ensuite, trois principaux biais de classement peuvent affecter la robustesse des résultats.

Il s'agit en premier lieu du biais de mémorisation lié aux souvenirs et aux phénomènes de mémoire sélective. Il est ainsi courant qu'un patient se souvienne mieux des médicaments pris dans un contexte récent, chronique ou associé à un évènement marquant de la vie. De ce fait, la mémorisation est habituellement supérieure chez les cas par rapport aux témoins.

Deuxièmement, le patient peut refuser de répondre au moment de l'entretien ou ne plus être joignable au cours de l'étude. Il s'agit alors du biais de non-réponse. Il existe également le biais de déclaration : les déclarations du patient peuvent s'avérer inexactes, par exemple par peur de déclarer un comportement en désaccord avec les recommandations médicales. Enfin, au sein de ces études la mesure de l'exposition ne peut se faire que de façon rétrospective et de façon transversale à l'inverse des données du SNDS, qui sont recueillies de façon continue dans le temps. De même, l'aspect qualitatif des données de la consommation issues de ces sources de données peut manquer de précision (posologie, durée de traitement, médicaments concomitants, etc).

Cependant, la mesure de l'exposition médicamenteuse dans la SNDS est également associée à des plusieurs limites. La première est liée aux périodes d'exposition aux médicaments, qui sont inobservables. Ainsi, les données sur les médicaments rentrant dans le GHS au cours d'une hospitalisation, sur les médicaments non remboursés et les médicaments pris en automédication, sont manquantes. Ces périodes inobservables peuvent également aboutir à un biais de classement et soulignent l'intérêt complémentaire des données déclaratives

recueillies auprès des patients. La seconde limite inhérente aux bases de données de remboursement est associée aux critères choisis permettant de définir l'exposition médicamenteuse, qui peut être très variable d'une étude à une autre et ainsi aboutir à des résultats discordants. De même, les critères peuvent différer pour la définition de patients incidents ou prévalent ou sur la période d'exposition à risque choisie. Tout cela peut mener à la production de résultats hétérogènes voire discordants pour une même problématique. Il paraît donc de première importance de s'appuyer sur des méthodes standardisées de manière à réduire l'impact méthodologique sur les résultats des études de pharmaco-épidémiologie [306–316]. Enfin, les données de remboursement peuvent ne pas refléter une prise effective du médicament par le patient.

## 4. Conclusion

Le SNDS est l'une des plus grandes bases de données médico-administratives à l'échelle nationale. Il couvre la quasi-totalité la population (99 %), de la naissance au décès, quels que soient le prestataire de soins, l'âge, le statut socio-économique ou le statut de retraité. Les patients conservent le même numéro d'identification tout au long de leur vie, et il n'y a aucune restriction de couverture liée au revenu ou à la situation sociale. À ce stade, plus de 600 millions de patients-années de données sont stockées, bien que toutes ne soient pas immédiatement accessibles. Ses avantages et ses faiblesses sont ceux de la plupart des bases de données de médico-administratives, c'est à dire l'exhaustivité des données accumulées prospectivement mais la rareté des données cliniques ou biologiques de qualité [285].

Le développement du SNDS est une avancée majeure en pharmaco-épidémiologie, en fournissant une ressource nationale de très grande puissance. Les principales difficultés restent le temps d'accès et la complexité des données. Compte tenu des efforts considérables déployés par l'Assurance Maladie au cours des dernières années, le SNDS devrait être de plus en plus utilisé à des fins de recherche.

**PARTIE III : EVALUATION DE LA  
COUVERTURE VACCINALE DES PATIENTS  
ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE EN  
FRANCE, A PARTIR DES DONNEES DU SNDS  
DE 2010 A 2015**

**Vaccination during the first diagnosis of multiple myeloma: a cohort study of the French national health insurance database**

Auteurs

G Tournaire, C Conte, A Palmaro, A Perrot, M Lapeyre-Mestre, F Despas

# 1. Abstract

**Purpose** In patients with multiple myeloma (MM), prophylactic vaccination is recommended for influenza virus, *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.*), and *Haemophilus influenzae* b (*H.i.b.*). The aims of this study were to measure the vaccination rates during the diagnosis phase, and to identify factors associated with vaccine use.

**Methods** An exhaustive cohort of MM adult patients identified in the French Système National des Données de Santé (SNDS) from January 1, 2010, to December 31, 2015 was constructed. Patients with a previous history of MM were excluded.

**Results** Among 22822 newly diagnosed MM patients, vaccination rates against influenza, *S.p.* and *H.i.b.* were respectively 28.5%, 10.3% and 1.4%. Only 0.7% received all three vaccines. Factors associated with vaccination were young age, habits of drug and vaccines consumption, not consulting a physician or being hospitalized in the 12 months prior to MM diagnosis.

**Conclusion** The low rates of vaccination indicate the need of better adherence and education to vaccination of physicians and MM patients.

## Keywords

Pharmacoepidemiology – Vaccines – French national health insurance database – Multiple Myeloma – Infectious diseases

## 2. Introduction

New treatments introduced during last decades have improved the survival of multiple myeloma (MM) patients [6–8]. Managing the complications of the disease and its treatments, including infections, has become more important as MM patients live longer [11]. Infections remain a significant cause of morbidity and a leading cause of death in MM patients [12,13]. In a study of over 9 000 MM patients, Blimark and co-workers observed that 22 % of deaths within the first year after diagnosis were from infections [274]. MM patients also were 7 times more at risk for bacterial infections, and 10 times more for viral infections against matched controls [274]. MM immunodeficiency is both humoral, with B-cell dysfunction leading to polyclonal hypogammaglobulinemia, and cellular, with T-cell, dendritic-cell and NK-cell abnormalities [15]. Immunodeficiency starts as early as the plasma cell disorder begins. Studies have shown an increased risk of infection in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [16,17]. Low immune response to infections and vaccines has also been shown in MM patients, and has been predictive of a higher risk of infection [18,19]. Because of this immunosuppression, MM patients are notably at risk of developing infections involving encapsulated pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae* (*S.p.*) and *Haemophilus influenzae b* (*H.i.b*), as well as viral infections [27]. Prophylactic vaccination is recommended since 2002 by the International Myeloma Working Group (IMWG) for influenza virus, *S.p.* and *H.i.b* [26]. These recommendations have since been re-emphasized in 2013 and 2017 [27,317]. In France, these vaccines are recommended in MM patients since 2012 [318]. To our knowledge, no previous population-based study has been performed to evaluate the rate of vaccination and hospitalization imputable to infections in MM patients. In the light of the above, we tried to address these questions at a nationwide scale using exhaustive data from the SNDS (Système National des Données de Santé, <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accueil> ). Therefore, the aims

of our study were to assess *S.p.*, *H.i.b* and influenza vaccination rates in newly diagnosed MM adult patients, and to identify factors associated with these vaccinations.

## **3. Methods**

### **3.1. Data sources**

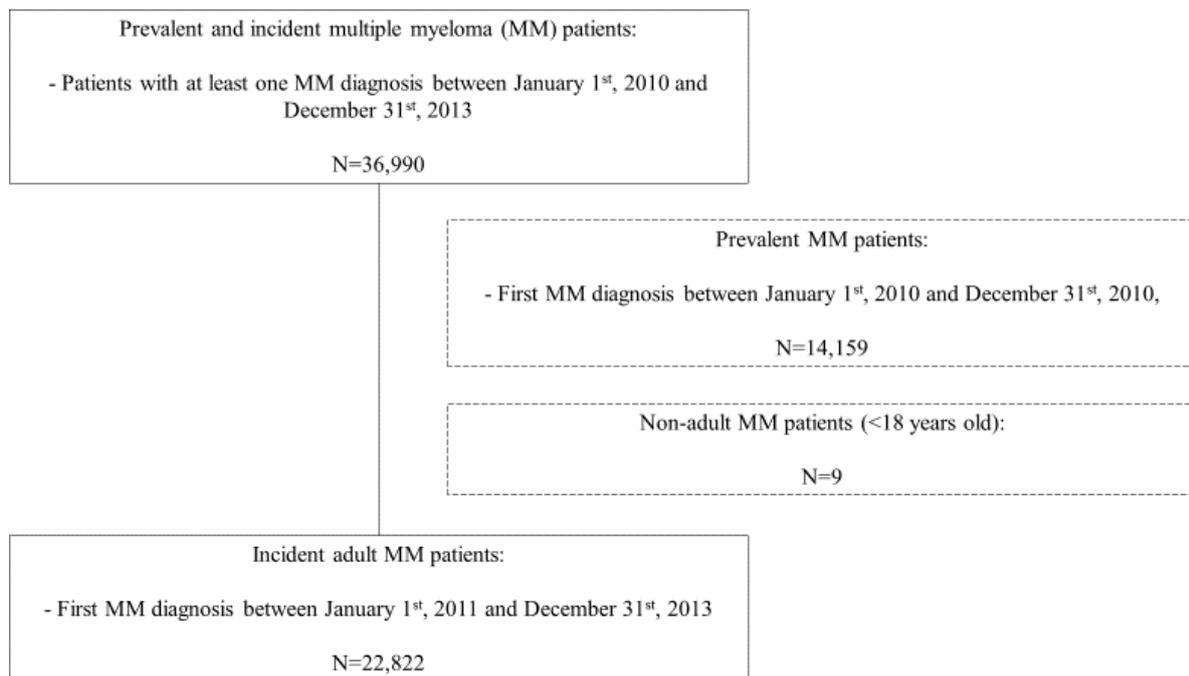
A pharmacoepidemiological retrospective cohort study was performed using data from the SNDS. The SNDS is a unique health data warehouse which includes all French residents' health care consumption and related expenses [286,290]. In France, each resident benefits from a mandatory and universal health insurance plan, whatever his/her age, professional status and origin (French or not). This health insurance system provides healthcare coverage for about 98.8 % of the French population [286]. The database includes patient characteristics such as age, gender, vital status, long term and chronic diseases. It also includes ambulatory care consumption data with all reimbursed drugs from community pharmacies and all reimbursed medical acts (coded using the Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM). Linkage to the National hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)) makes it possible to follow inpatient care exhaustively for several years, all over France. The PMSI data includes the following: the number of hospitalizations, admission and discharge dates, length of stay, type of hospital, and medical data coded according to the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10) with diagnosis codes (main, related and associated) [286,319].

### **3.2. Selection of MM incident cases**

The patient process selection is presented in Fig. 1. Data were extracted for patients presenting a main diagnosis (MD), related diagnosis (RD), or associated diagnosis (AD) of MM from January 1, 2 010, to December 31, 2 015. The ICD-10 code used was C90 "Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms". Incident MM cases were identified according to a recently validated algorithm [320]. Incident cases were those with at least one main, or

related, or associated diagnosis MM code, with a 12-month previous period without any mention of MM codes. This algorithm had a sensitivity of 90%, a specificity of 100%, and a predictive positive value of 60% [320]. The diagnosis date was then defined as the first hospitalization date for MM found in our dataset, according to the algorithm.

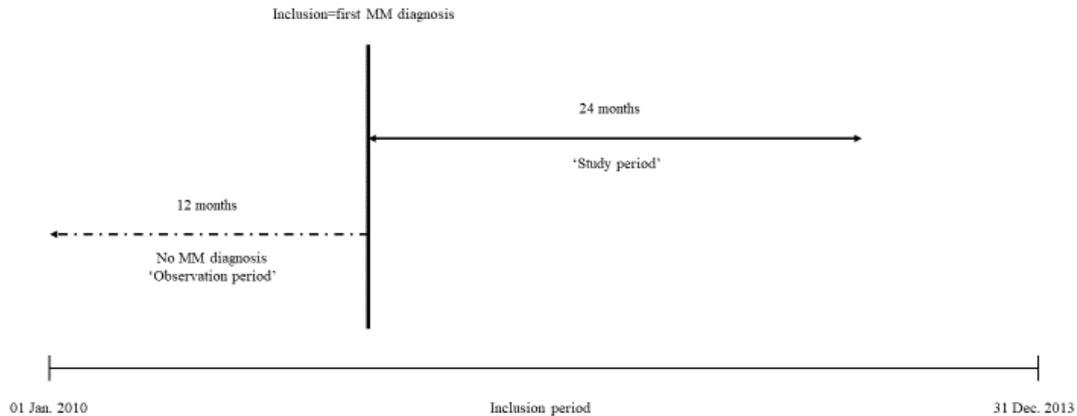
**Fig 1.** *Flowchart of patients included in the study*



### 3.3. Observation and study periods

To ensure identification of incident MM cases, we built an observation period defined as the 12 months prior to the first date of MM diagnosis, corresponding to patients with a first diagnosis identified from January 1, 2011. For each identified incident case, the study period corresponded to the 24 months following the diagnosis date. In that respect, we included only patients with a first diagnosis up to December 31, 2013. The study design for a given patient is presented in Fig 2.

**Fig 2.** Study design representation for a given patient



### 3.4. Definition of outcomes

Vaccination was defined as at least one reimbursement of one of the three recommended vaccines during the study period (24 months following MM diagnosis) for our primary outcome. For each of the studied vaccines, we recorded the date of dispensing as the date of vaccination. We then categorized vaccination dates in three periods: in the first year after MM diagnosis, between the first and the second year after MM diagnosis, or between MM diagnosis and two years after, as there is no recommended vaccination delay in the IMWG guidelines [27], nor in the French recommendations [318]. As influenza vaccine is recommended and free of charge for people 65 years old or above in France [283], our secondary outcome consisted of at least one *S.p.* or *H.i.b.* vaccine reimbursement. Those are indeed more MM specific since most of our study population is older than 65 years. Vaccines of interest were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: influenza vaccines (J07BB), *S.p.* vaccines (J07AL) and *H.i.b.* vaccines (J07AG) [321]. Our analyses included incident MM patients with

reimbursement of the three vaccines or at least one of *S.p.* or *H.i.b.* vaccines (depending on the outcome) during the study period, who were compared to incident MM patients without reimbursement of the three vaccines or of one of the *S.p.* or *H.i.b.* vaccine (depending on the outcome) during the study period.

### **3.5. Covariates**

We included the following covariates to compare vaccinated to non-vaccinated patients:

At diagnosis: age, gender and supplementary universal medical coverage (UMC). In France, this supplementary insurance is available free of charge for people with low income who are entitled to universal healthcare coverage.

During the observation period (12 months before diagnosis date): Comorbidities assessed by calculating a SNDS database adaptation of the Charlson Comorbidity Index [304,322,323]. The complete list of codes applied for the calculation is given in Supplementary Table 1. We used the Charlson's items and French recommendations for *S.p.* vaccination [282] to identify patients having a dual *S.p.* vaccination recommendation (MM and another disease). We also included healthcare consumption profile: number of different drugs used (categorized as ATC classes), number of different drugs used with vaccines excluded (categorized as ATC classes), consumption of any vaccine (none versus at least one), number of medical visits (as a continuous variable) and number of hospital stays (none versus at least one). Two socio-economic variables were calculated based on geographical information, the town's code [324]: the patient geographic area (urban versus rural) and the Fdep99, a French social deprivation index [303]. For this later index, patients were grouped as "most deprived" corresponding to patients in the fifth quintile, versus "less deprived". For patients living in a town of 2000 or less people, town's code was not available to preserve patient's privacy. Hence, geographic area and Fdep99 were classified as "unknown" for these patients.

### 3.6. Analyses

Sociodemographic and medical characteristics of patients were described according to vaccination rate (all three vaccines, *S.p.* or *H.i.b.* vaccine, no vaccine). Qualitative variables were expressed in frequencies and percentages and compared using the chi-squared test or Fisher's exact test (if expected values were below 5). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (or median and interquartile range (IQR), if relevant) and associations were determined using Student's t-test or Wilcoxon test (if the variable was not normally distributed). All tests with a two-sided p value  $<0.05$  were considered significant. Factors associated with vaccination (all three vaccines first, then *S.p.* or *H.i.b.* vaccine) during the 24 months following MM diagnosis were investigated using a logistic regression model with a backward stepwise elimination process. Factors associated with vaccination in bivariate analysis ( $p < 0.25$ ) were included into the initial model. Potential multicollinearity was investigated on the basis of the Besley's criteria. The final model only retained statistically significant variables ( $p < 0.05$ ). The final model goodness-of-fit was evaluated using the Hosmer-Lemeshow test, and considered acceptable if the p-value was  $>0.05$ . All data analyses were carried out with SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

## 4. Results

### 4.1. Characteristics of MM patients

From the French SNDS (66 million of insured people), 36 990 subjects presented at least one MM diagnosis code during the period January 1, 2 010, to December 31, 2 013. After exclusion of prevalent cases and subjects aged less than 18 years, 22 822 MM patients were defined as incident MM cases (Fig. 1). The median age was 74 years (IQR 64-82), with 11 797 (51.7%) male patients. Among them, 3 461 patients (15.2%) died during the 2 years study period, with 2 352 (10.3%) dying in the year of MM diagnosis. Sociodemographic and medical characteristics, according to vaccination during the study period, are presented in Table 1. With respect to our secondary outcome (vaccination against *S.p.* or *H.i.b.*), the same characteristics are presented in Table 2.

### 4.2. Vaccine use in MM patients

Among the 22 822 newly diagnosed MM patients, 152 (0.7%) received all 3 recommended vaccines in the two years following MM diagnosis (primary outcome). They were 2362 (10.3%) to be vaccinated against *S.p.* or *H.i.b.* in the two years following MM diagnosis (secondary outcome). Vaccination rates against influenza were respectively 28.6% (6 517 patients) and 26.1% (5 960 patients) in year one and year two after diagnosis. Regarding *S.p.* vaccine, vaccination rate was 5.9% (1 352 patients) during the first year after MM diagnosis. Considering the two years after MM diagnosis, this rate rose to 10.3% (2 347 patients). Regarding *H.i.b.* vaccine, vaccination rate was 0.9% (199 patients) during the first year after MM diagnosis. Considering the two years after MM diagnosis, this rate went up to 1.4% (315 patients). Details of vaccinated patients for the study period are depicted in Table 3.

**Table 1.** Sociodemographic and medical characteristics of patients during the observation period (12 months prior to MM diagnosis) – primary outcome (all 3 recommended vaccines)

Characteristics	Total population	Primary outcome during study period		p-value
		Not all recommended vaccines	Influenza & S.p. & H.i.b.	
Number of subjects, n (%)	22822	22670 (99.3)	152 (0.7)	
Age (years), median [IQR]	74 [64-82]	74 [64-82]	66 [62-75]	<0.0001
Females, n (%)	11030 (48.3)	10960 (48.4)	70 (46.1)	0.6253
Charlson Comorbidity Index, n (%)				0.0414
0	11623 (50.9)	11531 (50.9)	92 (60.5)	
1-2	6737 (29.5)	6696 (29.5)	41 (27.0)	
3-4	2119 (9.3)	2113 (9.3)	6 (3.9)	
≥5	2343 (10.3)	2330 (10.3)	13 (8.6)	
S.p. vaccination recommended, n (%)	11099 (48.6)	11028 (48.7)	71 (46.7)	0.6342
Fdep99 deprivation index, n (%)				0.4765
1 <sup>st</sup> quintile	4213 (18.5)	4180 (18.4)	33 (21.7)	
2 <sup>nd</sup> quintile	4065 (17.8)	4038 (17.8)	27 (17.8)	
3 <sup>rd</sup> quintile	4144 (18.2)	4116 (18.1)	28 (18.4)	
4 <sup>th</sup> quintile	4278 (18.7)	4251 (18.8)	27 (17.8)	
5 <sup>th</sup> quintile	4261 (18.7)	4230 (18.7)	31 (20.4)	
Unknown	1861 (8.1)	1855 (8.2)	6 (3.9)	
Universal medical coverage, n (%)	1283 (5.6)	1277 (5.6)	6 (4.0)	0.3685
Geographic area, n (%)				0.9825
Urban	13002 (57.0)	12915 (57.0)	87 (57.2)	
Rural	4488 (19.7)	4459 (19.7)	29 (19.1)	
Unknown	5332 (23.3)	5296 (23.3)	36 (23.7)	
During observation period (12 months prior to MM diagnosis)				
Number of medical visits, median [IQR]	13 [8-19]	13 [8-19]	12.5 [8-17]	0.1324
Patients with at least one hospital stay, n (%)	8574 (37.6)	8523 (37.6)	51 (33.6)	0.3050
Number of non-vaccines drug used, median [IQR]	17 [11-24]	17 [11-24]	17 [12.5-23]	0.5288
Vaccinated patients, n (%)	9585 (42.0)	9494 (41.9)	91 (59.9)	<0.0001

IQR: Interquartile Range; S.p: *Streptococcus Pneumoniae*; H.i.b.: *Haemophilus Influenzae B*; MM: Multiple Myeloma

**Table 2.** Sociodemographic and medical characteristics of patients during the observation period (12 months prior to MM diagnosis) – secondary outcome (S.p. or H.i.b. vaccine)

Characteristics	Total population	Secondary outcome during observation period		p-value
		No S.p. or H.i.b.	S.p. or H.i.b.	
Number of subjects, n (%)	22822	20460 (89.7)	2362 (10.3)	
Age (years), median [IQR]	74 [64-82]	75 [64-82]	68 [60-77]	<0.0001
Females, n (%)	11030 (48.3)	9962 (48.7)	1068 (45.2)	0.0014
Charlson Comorbidity Index, n (%)				<0.0001
0	11623 (50.9)	10243 (50.1)	1380 (58.4)	
1-2	6737 (29.5)	6086 (29.7)	651 (27.6)	
3-4	2119 (9.3)	1984 (9.7)	135 (5.7)	
≥5	2343 (10.3)	2147 (10.5)	196 (8.3)	
S.p. vaccination recommended regardless to MM, n (%)	11099 (48.6)	10090 (49.3)	1009 (42.7)	<0.0001
Fdep99 deprivation index, n (%)				<0.0001
1 <sup>st</sup> quintile	4213 (18.5)	3722 (18.2)	491 (20.8)	
2 <sup>nd</sup> quintile	4065 (17.8)	3607 (17.6)	458 (19.4)	
3 <sup>rd</sup> quintile	4144 (18.2)	3676 (18.0)	468 (19.8)	
4 <sup>th</sup> quintile	4278 (18.7)	3832 (18.7)	446 (18.9)	
5 <sup>th</sup> quintile	4261 (18.7)	3860 (18.9)	401 (17.0)	
Unknown	1861 (8.1)	1763 (8.6)	98 (4.1)	
Universal medical coverage, n (%)	1283 (5.6)	1157 (5.7)	126 (5.3)	0.5220
Geographic area, n (%)				0.0003
Urban	13002 (57.0)	11741 (57.4)	1261 (53.4)	
Rural	4488 (19.7)	4009 (19.6)	479 (20.3)	
Unknown	5332 (23.3)	4710 (23.0)	622 (26.3)	
During observation period (12 months prior to MM diagnosis)				
Number of medical visits, median [IQR]	13 [8-19]	13 [8-19]	13 [8-18]	0.0024
Patients with at least one hospital stay, n (%)	8574 (37.6)	7809 (38.2)	765 (32.4)	<0.0001
Number of non-vaccines drug used, median [IQR]	17 [11-24]	17 [11-24]	18 [12-24]	0.0018
Vaccinated patients, n (%)	9585 (42.0)	8549 (41.8)	1036 (43.9)	0.0528

IQR: Interquartile Range; S.p.: *Streptococcus Pneumoniae*; H.i.b.: *Haemophilus Influenzae B*; MM: Multiple Myeloma

**Table 3.** Details of vaccinated patients for the study period (24 months after MM diagnosis)

Vaccinated patients, n (%)	Time after MM diagnosis		
	0-12 months	12-24 months	0-24 months
Against influenza	6517 (28.5)	5960 (26.1)	8000 (35.1)
Against S.p.	1352 (5.9)	1149 (5.0)	2347 (10.3)
Against H.i.b.	199 (0.9)	125 (0.6)	315 (1.4)

S.p.: *Streptococcus Pneumoniae*; H.i.b.: *Haemophilus Influenzae B*; MM: Multiple Myeloma

### 4.3. Factors associated with vaccination

Regarding our primary outcome (all three recommended vaccines administered), young age (OR 0.98, 95% CI [0.97-0.99], p=0,0119) and vaccination during the observation period (OR 3.00, 95% CI [2.12-4.26], p<.0001) were associated with receiving all three recommended vaccines during the study period. These associations were found in the bivariate analyses and

persisted in the multivariate model. Regarding our secondary outcome, factors associated with *S.p.* or *H.i.b.* vaccination in the bivariate analyses were young age, male gender, a Charlson's comorbidity index of 0 and a more than average drug consumption during the observation period. On the other hand, having a *S.p.* vaccination recommended, living in an urban area, and having been hospitalized in the year prior to MM diagnosis were associated with a lack of *S.p.* or *H.i.b.* vaccination during the study period in the bivariate analyses. In the multivariate model, *S.p.* or *H.i.b.* vaccination during the two years following MM diagnosis was associated with young age (OR 0.98, 95% CI [0.97-0.99],  $p < .0001$ ) and habits of drug (OR 1.01, 95% CI [1.00-1.02],  $p = 0.0002$ ) and vaccines (OR 1.41, 95% CI [1.28-1.55],  $p < .0001$ ) consumption during the observation period. On the opposite, often consulting a physician (OR 0.99, 95% CI [0.98-1.00],  $p = 0.0226$ ) and being hospitalized (OR 0.87, 95% CI [0.79-0.95],  $p = 0.0034$ ) in the year prior to MM diagnosis were associated with a lack of *S.p.* or *H.i.b.* vaccination during the study period. Tables 4 and 5 present the results of the bivariate and multivariate logistic regression models for the primary outcome and the secondary outcome, respectively.

**Table 4.** Logistic regression model for factors associated with vaccination against influenza, *S.p.* and *H.i.b.* during the study period (24 months after MM diagnosis) – primary outcome (all 3 recommended vaccines)

	Crude OR [95 % CI]	p-value	Adjusted OR [95 % CI]	p-value
Age (year)	0.97 [0.96-0.98]	<0.0001	0.98 [0.97-0.99]	0.0119
Female gender	0.91 [0.66-1.26]	0.5730	1.00 [0.73-1.39]	0.9801
Charlson Comorbidity Index		0.0503	-	-
0	1			
1-2	0.77 [0.53-1.11]			
3-4	0.36 [0.16-0.81]			
≥5	0.70 [0.39-1.25]			
<i>S.p.</i> vaccination recommended regardless to MM	0.93 [0.67-1.27]	0.6343	-	-
Fdep99 deprivation index		0.5024	-	-
1 <sup>st</sup> quintile	1			
2 <sup>nd</sup> quintile	0.85 [0.51-1.41]			
3 <sup>rd</sup> quintile	0.86 [0.52-1.43]			
4 <sup>th</sup> quintile	0.81 [0.48-1.34]			
5 <sup>th</sup> quintile	0.93 [0.57-1.52]			
Unknown	0.41 [0.17-0.98]			
Universal medical coverage	0.69 [0.30-1.56]	0.3713	-	-
Geographic area		0.9828	-	-
Urban	1			
Rural	0.97 [0.63-1.47]			
Unknown	1.01 [0.68-1.49]			
During observation period (12 months prior to MM diagnosis)				
Number of medical visits	0.99 [0.98-1.01]	0.4233	-	-
Patients with at least one hospital stay	0.84 [0.60-1.18]	0.3056	-	-
Number of non-vaccines drugs used	1.01 [0.99-1.02]	0.4018	-	-
Vaccinated patients	2.07 [1.50-2.87]	<0.0001	3.00 [2.12-4.26]	<0.0001

*S.p.*: *Streptococcus Pneumoniae*; *H.i.b.*: *Haemophilus Influenzae B*; MM: Multiple Myeloma; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval;

**Table 5.** Logistic regression model for factors associated with vaccination against *S.p.* or *H.i.b.* during the study period – secondary outcome (*S.p.* or *H.i.b.* vaccine)

	Crude OR [95 % CI]	p-value	Adjusted OR [95 % CI]	p-value
<b>Age (year)</b>	0.97 [0.96-0.98]	<0.0001	0.98 [0.97-0.99]	<0.0001
<b>Female gender</b>	0.87 [0.80-0.95]	0.0014	0.92 [0.84-1.00]	0.0544
<b>Charlson Comorbidity Index</b>		<0.0001	-	-
0	1			
1-2	0.79 [0.72-0.88]			
3-4	0.51 [0.42-0.61]			
≥5	0.68 [0.58-0.79]			
<b><i>S.p.</i> vaccination recommended regardless to MM</b>	0.77 [0.70-0.84]	<0.0001	-	-
<b>Fdep99 deprivation index</b>		<0.0001	-	-
1 <sup>st</sup> quintile	1			
2 <sup>nd</sup> quintile	0.96 [0.84-1.10]			
3 <sup>rd</sup> quintile	0.97 [0.84-1.10]			
4 <sup>th</sup> quintile	0.88 [0.77-1.01]			
5 <sup>th</sup> quintile	0.79 [0.69-0.91]			
Unknown	0.42 [0.34-0.53]			
<b>Universal medical coverage</b>	0.94 [0.78-1.14]	0.5221	-	-
<b>Geographic area</b>		0.0003	-	-
Urban	1			
Rural	1.11 [1.00-1.24]			
Unknown	1.23 [1.11-1.36]			
<b>During observation period (12 months prior to MM diagnosis)</b>				
Number of medical visits	1.00 [0.99-1.00]	0.2431	0.99 [0.98-1.00]	0.0226
Patients with at least one hospital stay	0.78 [0.71-0.85]	<0.0001	0.87 [0.79-0.95]	0.0034
Number of non-vaccines drugs used	1.01 [1.00-1.01]	0.0004	1.01 [1.00-1.02]	0.0002
Vaccinated patients	1.09 [1.00-1.19]	0.0528	1.41 [1.28-1.55]	<0.0001

*S.p.*: *Streptococcus Pneumoniae*; *H.i.b.*: *Haemophilus Influenzae B*; MM: Multiple Myeloma; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval

## 5. Discussion

In the two years following MM diagnosis, 0.7% patients received all three recommended vaccines (primary outcome); 10.3% were vaccinated against *S.p.* or *H.i.b.* (secondary outcome). Vaccination rates for influenza in year one and year two after MM diagnosis were 28.6% and 26.1%, respectively. During the two years following MM diagnosis, vaccination rate against *S.p.* and *H.i.b.* were respectively 10.3% and 1.4%.

Factors associated with vaccination against influenza, *S.p.* and *H.i.b.* were young age and any vaccination in the year prior to MM diagnosis. Factors associated with a vaccination against *S.p.* or *H.i.b.* were young age, few medical visits and hospital stays and habits of drug and vaccine consumption in the year prior to MM diagnosis. One small retrospective American study among 411 MM patients from 2012 to 2014 found that 58% had received at least one *S.p.* vaccine [325]. To our knowledge, this is the first study investigating vaccination rates in MM patients at a nationwide level. Two other studies used the same data source to assess vaccination rates in immunocompromised patients. The first study involved 423 non splenectomized patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from all of France between 2009 and 2011, and showed that 32.4% patients were vaccinated against *S.p.*, and 18.9% against *H.i.b.* [326]. The second study included 101 patients with moderate to severe psoriasis treated with a biological drug in Southwest of France between 2010 and 2013 and showed vaccination rates of 17.8% and 14.9% for influenza and *S.p.*, respectively [327]. Vaccination rates were lower in the MM cohort compared to these studies. As MM patients were for the most aged 70 years or older with comorbidities, we might have not captured *S.p.* or *H.i.b.* vaccination made before MM diagnosis. The influenza vaccination rates are quite low (yearly rate between 26% and 29%), which contrasts with similar studies conducted in elderly patients with dementia in France [328,329]. Overall, these results underscore that adherence or education to vaccination of physicians and patients is quite poor in France. Despite the fact that there is no clear data

about the clinical impact of these vaccinations [24], it could be argued that this population is exposed to many disease and treatment related risk factors of life-threatening infections, and should be better protected. In this study, we also intriguingly found that young age, no comorbidity added to MM and habits of drug and vaccines consumption were associated with higher rates of vaccination. It oddly points out that patients that patients with a lesser risk of life-threatening infections are more likely to be vaccinated. In contrast, patients with comorbidities that often consult physicians and with habits of hospital stays are less likely to be vaccinated, despite more significant benefits of vaccination in this population. This might be due to a better attention paid to younger and healthier patients, with a longer life expectancy. Another explanation would be a measure bias, assuming older and hospitalized patients were vaccinated during hospitalization, as we could not capture in-hospital vaccination. It seems however to be rare, as vaccinations are entrusted to general practitioners in France [326]. There is also no guideline for in-hospital vaccination in France [326].

Our study has some limitations that should be discussed. As a study conducted in a health insurance database, identification of MM patients relied on ICD-10 diagnosis codes. Possibility of miscoding cannot be fully excluded as such [301,330]. The algorithm we used to detect incident MM patients is also not flawless despite having a sensitivity and specificity of 90.4% and 99.7% respectively [320]. We probably slightly underestimated the rates of influenza and *H.i.b* vaccination because our study did not take into account the ATC codes J07X and JO7AC, corresponding to tetravalent influenza vaccines and *H.i.b* vaccines combined with antiviral vaccines. Two other factors might also have led to underestimation of vaccine exposure. First, we could not get information regarding the 5 years prior to MM diagnosis. As a result, patients vaccinated before MM diagnosis might have been misclassified as non-vaccinated. *S.p.* and *H.i.b.* vaccines are however only recommended in France for infants under 18 months of age [331]. Then they are recommended in case of risk factor for *S.p.* or *H.i.b.* invasive infections,

such as immunodeficiency and chronic diseases [282]. There are concerns about the long term effectiveness of these vaccines [332]. As a consequence, new vaccination is recommended when a previous dose of *S.p.* vaccine has been administered more than 5 years ago (10 years for *H.i.b.*) [333]. We then might have underestimated vaccine exposure when patients had a chronic disease justifying *S.p.* vaccination in the 5 years prior to MM diagnosis. As almost half of our patients had a condition requiring vaccination against *S.p.*, our results regarding this specific vaccine might have been altered. Second and as discussed previously, we assessed vaccine exposure throughout-hospital vaccine dispensing only. Lastly, the French vaccine policy for *S.p.* vaccination changed during the study period, and recommend now a prime boost strategy with a pneumococcal polysaccharide vaccine first, followed by a pneumococcal conjugate vaccine 8 weeks later [282].The impact of this modification in clinical practice remains unknown. Moreover, large pharmacoepidemiological studies would be welcomed to assess the clinical impact of these vaccinations in this population of patients. All in all, this first nationwide study points out the low rate of MM patients vaccinated against influenza, *S.p.* and *H.i.b.* in France despite publication of guidelines. It highlights insufficient rates of recommended vaccinations in French MM patients. More attention should be paid for appropriate vaccination, starting at smoldering multiple myeloma, as highest antibody responses are obtained in patients vaccinated in early stages of the disease (before initiation of chemotherapy and advanced hypogammaglobulinemia) [334].

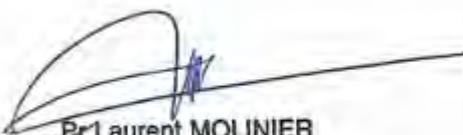
**Supplementary table 1. ICD-10 codes used to assess the Charlson comorbidity index according to Bannay et al [304]**

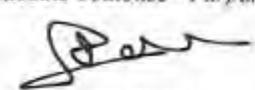
Myocardial infarction	I21, I22, I252, I255	
Cardiac failure	I110, I130, I132, I50	
Peripheral vascular disease	I70, I71, I731, I738, I739, I771, I790, I792, K551, K558, K559, Z958, Z959	Peripheral stent implementation
Cerebrovascular disease	G45, G46, H340, I60-I69	
Dementia	F00-F03, F051, G30, G311	At least 2 Alzheimer drugs reimbursed (N06D)
Chronic pulmonary disease	I278, I279, J40-J47, J60-J67, J684, J701, J703	At least 2 bronchodilators reimbursed (R03)
Connective tissue disease	M05, M06, M315, M32-M34, M351, M353, M360	
Ulcer	K25-K28	
Mild liver disease	B18, K700-K703, K709, K713, K715, K717, K73, K74, K760, K762-K764, K768, K769, Z944	
Diabetes	E100, E101, E106, E108-E111, E116, E118-E121, E128-E131, E136, E138-E141, E146, E148, E149	At least 2 antidiabetic drugs reimbursed (A10)
Hémiplégia	G041, G114, G801, G802, G81, G82, G830-G834, G839	
Moderate to severe renal disease	I120, I131, N032-N037, N052-N057, N18, N19, N250, Z490-Z492, Z940, Z992	Dialysis session
Complicated diabetes	E102-E105, E107, E112-E115, E117, E122-E125, E127, E132-E135, E137, E142-E145, E147	Laser session for diabetic retinopathy
Cancer (except skin cancers and leukemias)	C00-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C58, C60-C76, C81-C85, C88, C90-C97	

# CONCLUSION

Notre étude, menée à partir des données du SNDS, montre pour la première fois que dans les deux années suivant le diagnostic de MM, seuls 0,7% des patients bénéficient des trois vaccinations (grippe, SP, HIB) qui leur sont recommandées. Les taux de vaccination contre la grippe étaient respectivement de 28,6% et 26,1% durant la première et la seconde année après le diagnostic de MM. Dans les deux ans qui suivent le diagnostic de MM, les taux de vaccination anti-SP et anti-HIB étaient respectivement de 10,3% et 1,4%.

Au total, ces résultats montrent une faible adhésion des patients et médecins français au suivi des recommandations vaccinales. Notre étude se place cependant comme exploratoire dans le domaine, et d'autres études seront nécessaires pour étudier plus en détail la couverture vaccinale des patients atteints de MM en France. L'impact de ces vaccinations sur la réduction du nombre d'hospitalisations et de décès d'origine infectieuse constitue également un axe d'étude dans lequel très peu de données sont actuellement disponibles, notamment en France.

  
**Dr Laurent MOLINIER**  
CHU Toulouse - Hôtel Dieu  
Département d'Information Médicale  
2, rue Vignerie - TSA 80035  
31059 TOULOUSE Cedex 9  
Le 25/09/2019

  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan  
**Didier CARRIÉ**

# BIBLIOGRAPHIE

1. Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al. Myélome multiple. [Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitessa13-50914](https://www-em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitessa13-50914) [Internet]. 18 juill 2017 [cité 3 avr 2018]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1128889>
2. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>
3. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. [Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases]. *Ann N Y Acad Sci.* 24 avr 1958;68(3):1128-32.
4. Salmon SE, Shaddock RK, Schilling A. Intermittent high-dose prednisone (NSC-10023) therapy for multiple myeloma. *Cancer Chemother Rep.* juin 1967;51(3):179-87.
5. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2003;4(6):379-98.
6. Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years. *Leukemia.* juin 2014;28(6):1346-8.
7. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Björkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2007;25(15):1993-9.
8. 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.* mai 2014;28(5):1122-8.
9. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 17 mars 2011;364(11):1046-60.
10. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 : hémopathies malignes / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-2-hemopathies-malignes>
11. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Rev.* mai 2013;27(3):133-42.
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 28 oct 2004;351(18):1860-73.
13. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2009;49(8):1211-25.
14. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2005;23(36):9219-26.
15. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol.* sept 2007;138(5):563-79.

16. Gregersen H, Madsen KM, Sørensen HT, Schönheyder HC, Ibsen JS, Dahlerup JF. The risk of bacteremia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* août 1998;61(2):140-4.
17. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica.* juin 2012;97(6):854-8.
18. Karlsson J, Andréasson B, Kondori N, Erman E, Riesbeck K, Hogevik H, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol CVI.* juin 2011;18(6):969-77.
19. Hargreaves RM, Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, et al. Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol.* mars 1995;48(3):260-6.
20. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau J-L, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2008;26(29):4784-90.
21. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Gentili S, Brioni A, Visani G, et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide. *Leuk Lymphoma.* mai 2011;52(5):776-85.
22. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2006;27(3):297-309.
23. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.* juin 2013;98(6):980-7.
24. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* sept 2016;16(9):495-502.
25. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer.* avr 2000;82(7):1261-5.
26. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Mayo Clinic Myeloma, Amyloid, and Dysproteinemia Group. Current therapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* août 2002;77(8):813-22.
27. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* mai 2014;28(5):981-92.
28. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, Hoschler K, Marin D, Stringaris K, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* févr 2011;96(2):307-14.
29. Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, Kunz C, Ho AD, Goldschmidt H, et al. Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* juill 2015;100(7):e285-288.
30. Durie BGM. Multiple Myeloma: Concise Review of the Disease and Treatment Options, 2018 Edition. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/sites/default/files/2019-04/CR.pdf>
31. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2013;24 Suppl 6:vi133-137.

32. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* déc 2007;20(4):637-64.
33. Le Guyader-Peyrou Sandra, Defossez Gautier, Dantony Emmanuelle, Mounier Morgane, Cornet Edouard, Uhry Zoé, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
34. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 12 mai 2011;117(19):5019-32.
35. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 22 nov 2011;105(11):1684-92.
36. NORDCAN [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>
37. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/index.html)
38. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 16 déc 2010;116(25):5501-6.
39. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* 2007;120 Suppl 12:40-61.
40. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota K, Miyazaki Y, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 19 févr 2009;113(8):1639-50.
41. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood.* 18 juin 2009;113(25):6386-91.
42. Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* janv 1997;6(1):49-56.
43. Tewari P, Ryan AW, Hayden PJ, Catherwood M, Drain S, Staines A, et al. Genetic variation at the 8q24 locus confers risk to multiple myeloma. *Br J Haematol.* janv 2012;156(1):133-6.
44. VanValkenburg ME, Pruitt GI, Brill IK, Costa L, Ehtsham M, Justement IT, et al. Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features. *Cancer Causes Control CCC.* janv 2016;27(1):81-91.
45. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 21 juin 2007;356(25):2582-90.
46. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 28 mai 2009;113(22):5412-7.
47. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 28 mai 2009;113(22):5418-22.

48. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 30 mars 2006;354(13):1362-9.
49. 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.* juin 2010;24(6):1121-7.
50. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood.* 14 mai 2015;125(20):3049-58.
51. 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. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-548.
52. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2010;28(9):1606-10.
53. Kastiris E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia.* déc 2014;28(12):2402-3.
54. Kastiris E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia.* avr 2013;27(4):947-53.
55. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia.* avr 2013;27(4):941-6.
56. Dispenzieri A, Stewart AK, Chanan-Khan A, Rajkumar SV, Kyle RA, Fonseca R, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition? *Blood.* 19 déc 2013;122(26):4172-81.
57. Arnulf B. Myélome multiple des os. *Rev Prat* 2013;63:101-8.
58. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia.* sept 2009;23(9):1545-56.
59. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1:S4.
60. Galson DL, Silbermann R, Roodman GD. Mechanisms of multiple myeloma bone disease. *BoneKey Rep.* 2012;1:135.
61. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol.* sept 2001;56(3):207-10.
62. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1991;27(11):1401-5.
63. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2010;25(4):1200-6.
64. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* août 2008;22(8):1485-93.

65. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. janv 2008;3(1):10-8.
66. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*. 1 nov 2011;8(1):43-51.
67. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. nov 2016;17(16):2165-77.
68. Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. déc 1995;73(6):810-7.
69. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int*. déc 2002;62(6):1977-88.
70. Trumel C, Bourges-Abella N, Diquelou A. Syndrome anémique en hématopathologie. *Datatraitesvetvet-39368* [Internet]. 23 juin 2008 [cité 2 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/173929>
71. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogje B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. févr 2008;22(2):414-23.
72. Dumas G, Merceron S, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Kouatchet A, et al. [Hyperviscosity syndrome]. *Rev Med Interne*. sept 2015;36(9):588-95.
73. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-88.
74. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol Zurich Switz*. oct 2001;11(4):399-407.
75. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies Associated with Paraproteinemia. *N Engl J Med*. 28 mai 1998;338(22):1601-7.
76. Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF Nurse Leadership Board. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs*. juin 2008;12(3 Suppl):29-36.
77. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*. févr 2006;33(1):15-49.
78. Dispenzieri A, Gorevic PD. CRYOGLOBULINEMIA. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1 déc 1999;13(6):1315-49.
79. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, et al. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 déc 2010;10(6):464-8.
80. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 15 févr 2002;99(4):1305-13.
81. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. avr 2004;2(4):233-41.
82. Becker PS, Miller CP, Wood BL, Chien S, Bensinger W, Shahijanjan F, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol*. 20 mai 2010;28(15\_suppl):8124-8124.

83. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim C-S, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. févr 2014;28(2):269-77.
84. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2012;30(16):1949-52.
85. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 1 août 2005;106(3):812-7.
86. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Therneau TM, Larson D, Benson J, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 15 janv 2008;111(2):785-9.
87. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2018;93(9):1169-80.
88. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*. 15 sept 2006;108(6):1979-83.
89. Caers J, Withofs N, Hillengass J, Simoni P, Zamagni E, Hustinx R, et al. The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of multiple myeloma. *Haematologica*. avr 2014;99(4):629-37.
90. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 1 déc 2011;118(23):5989-95.
91. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 14 juin 2012;119(24):5650-8.
92. Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet J-C, Feraud J-P. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 15 avr 2002;99(8):3057-9.
93. Tong D, Griffin TW, Laramore GE, Kurtz JM, Russell AH, Groudine MT, et al. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. *Radiology*. avr 1980;135(1):195-8.
94. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Delasalle K, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 1992;6(2):359-69.
95. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. juin 2002;3(3):255-9.
96. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2006;64(1):210-7.
97. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine (Baltimore)*. mai 1976;55(3):217-38.
98. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol*. nov 1988;5(4):346-64.
99. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*. 1 juin 1999;85(11):2305-14.
100. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, Avvisati G, Bigazzi C, Neri S, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica*. janv 2000;85(1):47-51.
101. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. sept 1999;52(3):245-9.

102. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncol Williston Park N.* janv 2000;14(1):101-8, 111; discussion 111-112, 115.
103. Durie BG, 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.* sept 1975;36(3):842-54.
104. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 1999;13(6):1249-57.
105. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol.* sept 2008;83(9):702-7.
106. Sundaresan N, Steinberger AA, Moore F, Sachdev VP, Krol G, Hough L, et al. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery. *J Neurosurg.* sept 1996;85(3):438-46.
107. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol.* mars 2004;124(6):717-26.
108. Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 1996;36(2):329-33.
109. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer.* 15 mars 1992;69(6):1513-7.
110. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, et al. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood.* 1 mars 2003;101(5):1715-7.
111. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* janv 1989;16(1):43-8.
112. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 5 mai 2006;6:118.
113. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;373-6.
114. Liu HY, Luo XM, Zhou SH, Zheng ZJ. Prognosis and expression of lambda light chains in solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck: two case reports and a literature review. *J Int Med Res.* févr 2010;38(1):282-8.
115. Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, Burns CP, Staples JJ, Doornbos JF, et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 1990;17(4):293-303.
116. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *Eur J Haematol.* juill 2015;95(1):16-26.
117. Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R. Primary plasma cell leukaemia. *Br J Haematol.* déc 1994;88(4):754-9.
118. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, Santana-Davila R, Price-Troska T, Van Wier SA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia.* mai 2008;22(5):1044-52.
119. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia.* avr 2013;27(4):780-91.

120. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Arch Intern Med.* mai 1974;133(5):813-8.
121. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med.* déc 1987;83(6):1062-8.
122. Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 1999;13(6):1259-72.
123. Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C, Callet-Bauchu E, Terré C, Lafage-Pochitaloff M, et al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myélome and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood.* 1 févr 2001;97(3):822-5.
124. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand J-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 22 nov 2012;120(22):4292-5.
125. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 15 oct 2006;108(8):2520-30.
126. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal IgG Deposits. *J Am Soc Nephrol.* 1 sept 2009;20(9):2055-64.
127. Stratta P, Gravellone L, Cena T, Rossi D, Gaidano G, Fenoglio R, et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 old patients with blood cell dyscrasias: a single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol.* juill 2011;79(1):31-42.
128. Mabru M, Dacher JN, Bauer F. Left ventricular hypertrophy: cardiac magnetic resonance may help differentiate amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* janv 2010;103(1):55-6.
129. Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, Tempestini A, Bergesio F, Matucci-Cerinic M. Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2010;6(7):417-29.
130. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* mars 2009;55(3):499-504.
131. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol.* janv 2016;95(2):279-85.
132. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 04 2017;389(10068):519-27.
133. Engelhardt M, Udi J, Kleber M, Spencer A, Rocci A, Knop S, et al. European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* nov 2010;51(11):2006-11.
134. Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. *Blood.* 17 mars 2011;117(11):3041-4.
135. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2005;23(15):3412-20.

136. Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers-Cances V, Chretien M-L, Hulin C, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood*. 26 mars 2015;125(13):2095-100.
137. Chretien M-L, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood*. 17 déc 2015;126(25):2713-9.
138. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091-110.
139. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J*. oct 2015;5(10):e365.
140. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
141. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 26 2015;125(13):2068-74.
142. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2015;33(6):657-64.
143. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. janv 2013;27(1):220-5.
144. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1 août 2013;369(5):438-47.
145. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 18 nov 1999;341(21):1565-71.
146. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 16 juin 2005;352(24):2487-98.
147. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 15 déc 2005;106(13):4050-3.
148. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 15 nov 2006;108(10):3458-64.
149. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2006;24(3):431-6.
150. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2008;26(13):2171-7.
151. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly

- diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* janv 2010;11(1):29-37.
152. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 20 mars 2014;123(12):1826-32.
  153. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 28 août 2008;359(9):906-17.
  154. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* oct 2010;11(10):934-41.
  155. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 08 2018;378(6):518-28.
  156. 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. *Lancet Lond Engl.* 18 déc 2010;376(9758):2075-85.
  157. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* juill 2009;23(7):1337-41.
  158. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 10 mai 2012;119(19):4375-82.
  159. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 5 août 2010;116(5):679-86.
  160. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood.* 3 juill 2014;124(1):63-9.
  161. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):142-52.
  162. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, Cohen AD, Bensinger WI, Gasparetto C, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood.* 12 nov 2015;126(20):2284-90.
  163. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 6 oct 2016;375(14):1319-31.
  164. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):754-66.
  165. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 24 2017;130(8):974-81.
  166. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 13 août 2015;373(7):621-31.

167. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 28 avr 2016;374(17):1621-34.
168. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):1195-206.
169. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 12 mars 2010;327(5971):1345-50.
170. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science*. 17 janv 2014;343(6168):301-5.
171. Lu G, Middleton RE, Sun H, Naniong M, Ott CJ, Mitsiades CS, et al. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins. *Science*. 17 janv 2014;343(6168):305-9.
172. Parman T, Wiley MJ, Wells PG. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity. *Nat Med*. mai 1999;5(5):582-5.
173. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2005;23(3):630-9.
174. Kumar S, Rajkumar SV. Many facets of bortezomib resistance/susceptibility. *Blood*. 15 sept 2008;112(6):2177-8.
175. Gutman D, Morales AA, Boise LH. Acquisition of a Multidrug Resistant Phenotype with a Proteasome Inhibitor in Multiple Myeloma. *Leukemia*. nov 2009;23(11):2181-3.
176. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1207-19.
177. 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. *Lancet Lond Engl*. 9 avr 2016;387(10027):1551-60.
178. Rajkumar SV. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):1178-9.
179. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 6 avr 2017;376(14):1311-20.
180. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2259-66.
181. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):906-17.
182. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletex C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 26 2016;127(21):2569-74.
183. Rajkumar SV. Treatment of Myeloma: Cure vs Control. *Mayo Clin Proc*. oct 2008;83(10):1142-5.
184. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 22 sept 2011;118(12):3205-11.

185. 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. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46.
186. Moreau P, Rajkumar SV. Multiple myeloma--translation of trial results into reality. *Lancet Lond Engl.* 9 juill 2016;388(10040):111-3.
187. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* mai 2011;12(5):431-40.
188. Moreau P, Hulin C, Marit G, Caillot D, Facon T, Lenain P, et al. Stem cell collection in patients with de novo multiple myeloma treated with the combination of bortezomib and dexamethasone before autologous stem cell transplantation according to IFM 2005-01 trial. *Leukemia.* juin 2010;24(6):1233-5.
189. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* sept 2007;21(9):2035-42.
190. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* 27 août 2009;114(9):1729-35.
191. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia.* oct 2009;23(10):1904-12.
192. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2011;29(8):986-93.
193. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 26 janv 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
194. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood.* 30 août 2012;120(9):1801-9.
195. Zingone A, Kwok ML, Manasanch EE, Bhutani M, Tajeja N, Kazandjian D, et al. Phase II Clinical and Correlative Study Of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed By Lenalidomide Extended Dosing (CRD-R) Induces High Rates Of MRD Negativity In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. *Blood.* 15 nov 2013;122(21):538-538.
196. Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01863550>
197. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32(2):383-90.
198. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol.* juill 2007;138(2):176-85.
199. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD

- maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood*. 26 août 2010;116(8):1220-7.
200. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, Pietrantonio G, Liberati AM, Benevolo G, et al. A Randomized Phase 3 Trial Of Melphalan-Lenalidomide-Prednisone (MPR) Or Cyclophosphamide-Prednisone-Lenalidomide (CPR) Vs Lenalidomide Plus Dexamethasone (Rd) In Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 15 nov 2013;122(21):536-536.
  201. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 11 juill 1996;335(2):91-7.
  202. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 8 mai 2003;348(19):1875-83.
  203. Bladé J, Vesole D, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? *Blood*. 15 nov 2003;102(10):3469-77.
  204. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BGM, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol*. mai 2003;4(5):293-304.
  205. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1 nov 1998;92(9):3131-6.
  206. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2006;24(6):929-36.
  207. Facon T, Mary JY, Harousseau JL, et al. Front-line or rescue autologous bone marrow transplantation (ABMT) following a first course of high dose melphalan (HDM) in multiple myeloma (MM). Preliminary results of a prospective randomized trial (CIAM) protocol. *Blood*. 1996;88(Suppl1):685a.
  208. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 25 déc 2003;349(26):2495-502.
  209. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2007;25(17):2434-41.
  210. Femand J-P, Desseaux K, Marolleau JP. Single Versus Tandem High Dose Therapy (HDT) Supported with Autologous Blood Stem Cell (ABSC) Transplantation Using Unselected or CD34-Enriched ABSC: Long-Term Results of a Two by Two Designed Randomized Trial in 225 Young Patients with Multiple Myeloma (MM). for the Group "Myelome-Autogreffe", Caen, Creteil, Limoges, Paris, Strasbourg, France. *Blood*. 20 nov 2009;114(22):2320-2320.
  211. Goldschmidt H, Single V. tandem autologous transplantation in multiple myeloma: the GMMG experience. *Hematol J*. 2003;4(Suppl 1):S61.
  212. Cavo M, Gay FM, Patriarca F, Zamagni E, Montefusco V, Dozza L, et al. Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*. 7 déc 2017;130(Suppl 1):401-401.
  213. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow

- Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood*. 2 déc 2016;128(22):LBA-1-LBA-1.
214. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. déc 2011;12(13):1195-203.
  215. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 15 mars 2007;356(11):1110-20.
  216. Stewart AK. Reduced-intensity allogeneic transplantation for myeloma: reality bites. *Blood*. 2 avr 2009;113(14):3135-6.
  217. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 10 mai 2012;366(19):1782-91.
  218. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 10 mai 2012;366(19):1770-81.
  219. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 4 sept 2014;371(10):895-905.
  220. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2012;30(24):2946-55.
  221. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 10 mai 2012;366(19):1759-69.
  222. Attal M, Palumbo A, Holstein SA, Lauwers-Cances V, Petrucci MT, Richardson PG, et al. Lenalidomide (LEN) maintenance (MNTC) after high-dose melphalan and autologous stem cell transplant (ASCT) in multiple myeloma (MM): A meta-analysis (MA) of overall survival (OS). *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15\_suppl):8001-8001.
  223. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. juill 2004;79(7):867-74.
  224. 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*. janv 2012;26(1):149-57.
  225. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 2018;36(8):728-34.
  226. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. nov 2016;3(11):e506-15.
  227. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2013;14(11):1055-66.
  228. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple

- myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* janv 2016;17(1):27-38.
229. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327-37.
  230. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* juill 2008;22(7):1419-27.
  231. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, Avigan DE, Alsina M, Schlossman RL, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2009;27(34):5713-9.
  232. [kyprolis-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_fr.pdf)
  233. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 4 oct 2012;120(14):2817-25.
  234. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* déc 2014;15(13):1503-12.
  235. [ninlaro-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_fr.pdf)
  236. [immunovid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information_fr.pdf)
  237. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2009;27(30):5008-14.
  238. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Short KD, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia.* nov 2010;24(11):1934-9.
  239. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood.* 15 sept 2011;118(11):2970-5.
  240. [darzalex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_fr.pdf)
  241. Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in Myeloma - A Monoclonal Breakthrough. *N Engl J Med.* 6 oct 2016;375(14):1390-2.
  242. [empliciti-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_fr.pdf)
  243. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2007;25(25):3892-901.

244. farydak-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_fr.pdf)
245. Hideshima T, Bradner JE, Wong J, Chauhan D, Richardson P, Schreiber SL, et al. Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 juin 2005;102(24):8567-72.
246. San-Miguel JF, Richardson PG, Günther A, Sezer O, Siegel D, Bladé J, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2013;31(29):3696-703.
247. Mey UJM, Brugger W, Schwarb H, Pederiva S, Schwarzer A, Dechow T, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2nd -line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma - a phase II trial. *Br J Haematol*. mars 2017;176(5):770-82.
248. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergrroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica*. févr 2015;100(2):e56-59.
249. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 30 2017;130(22):2401-9.
250. Berdeja JG, Lin Y, Raje N, Munshi N, Siegel D, Liedtke M, et al. Durable Clinical Responses in Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Multicenter Study of bb2121 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy. *Blood*. 7 déc 2017;130(Suppl 1):740-740.
251. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Deep and Durable Responses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) Treated with Monotherapy GSK2857916, an Antibody Drug Conjugate Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA): Preliminary Results from Part 2 of Study BMA117159. *Blood*. 7 déc 2017;130(Suppl 1):741-741.
252. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. sept 2006;20(9):1467-73.
253. van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. oct 2007;92(10):1399-406.
254. Paiva B, Vidriales M-B, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 15 nov 2008;112(10):4017-23.
255. Paiva B, Martínez-Lopez J, Vidriales M-B, Mateos M-V, Montalban M-A, Fernandez-Redondo E, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2011;29(12):1627-33.
256. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vidriales M-B, Montalbán M-Á, Martínez-López J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood*. 19 janv 2012;119(3):687-91.
257. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2540-7.
258. Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, Martínez J, Paiva B, García H, et al. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. *Leukemia*. févr 2014;28(2):391-7.

259. Martínez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 15 mai 2014;123(20):3073-9.
260. Paiva B, Puig N, García-Sanz R, San Miguel JF, Grupo Español de Mieloma (GEM)/Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas (PETHEMA) cooperative study groups. Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2015;21(9):2001-8.
261. Chee CE, Kumar S, Larson DR, Kyle RA, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. The importance of bone marrow examination in determining complete response to therapy in patients with multiple myeloma. *Blood*. 24 sept 2009;114(13):2617-8.
262. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 1 mars 2008;93(3):431-8.
263. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dingli D, et al. Incidence and Survival Outcomes Of Extramedullary Myeloma. *Blood*. 15 nov 2013;122(21):3141-3141.
264. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 7 mars 2013;121(10):1819-23.
265. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, Shaughnessy JD, van Rhee F, Anaissie E, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 3 sept 2009;114(10):2068-76.
266. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer*. 15 avr 2012;118(8):1971-81.
267. Elliott BM, Peti S, Osman K, Scigliano E, Lee D, Isola L, et al. Combining FDG-PET/CT with laboratory data yields superior results for prediction of relapse in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. avr 2011;86(4):289-98.
268. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging « early myeloma ». *Leuk Lymphoma*. juill 2013;54(7):1355-63.
269. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. janv 2003;78(1):21-33.
270. Cancer Statistics Review, 1975-2012 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [cité 14 août 2019]. Disponible sur: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2012/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/index.html)
271. Jansen L, Castro FA, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A, et al. Recent cancer survival in Germany: an analysis of common and less common cancers. *Int J Cancer*. 1 juin 2015;136(11):2649-58.
272. Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Front Immunol*. 2014;5:257.
273. Kleber M, Ihorst G, Gross B, Koch B, Reinhardt H, Wäsch R, et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. oct 2013;13(5):541-51.
274. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. janv 2015;100(1):107-13.

275. Eleutherakis-Papaiakevou E, Kostis E, Migkou M, Christoulas D, Terpos E, Gavriatopoulou M, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol.* nov 2010;85(11):863-7.
276. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia.* déc 2012;26(12):2517-20.
277. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, Beksaç M, Davies FE, Delforge M, et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia.* mai 2011;25(5):749-60.
278. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* août 2014;28(8):1573-85.
279. 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.* oct 2015;100(10):1254-66.
280. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 1994;343(8905):1059-63.
281. Salmon SE, Samal BA, Hayes DM, Hosley H, Miller SP, Schilling A. Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 21 déc 1967;277(25):1336-40.
282. HCSP. Infections invasives à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les personnes à risque [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 avr [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>
283. HCSP. Actualisation de la liste des sujets éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 déc [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=179>
284. Branagan AR, Duffy E, Albrecht RA, Cooper DL, Seropian S, Parker TL, et al. Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* mai 2017;17(5):296-304.e2.
285. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
286. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
287. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
288. Conte C. Evaluation des consommations médicamenteuses associées au décours d'un lymphome : approche pharmacoépidémiologique [Internet] [phd]. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018 [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/4112/>
289. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/mco/presentation?secteur=MCO>
290. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* déc 2016;30(6):616-24.

291. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.
292. Intégration des causes de décès dans le SNDS | SNDS [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Actualites/Actu-12>
293. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>
294. Quantin C, Bouzelat H, Allaert FA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. Automatic record hash coding and linkage for epidemiological follow-up data confidentiality. *Methods Inf Med*. sept 1998;37(3):271-7.
295. Quantin C, Bouzelat H, Allaert FA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. How to ensure data security of an epidemiological follow-up: quality assessment of an anonymous record linkage procedure. *Int J Med Inf*. mars 1998;49(1):117-22.
296. Quantin C, Bouzelat H, Dusserre L. Irreversible encryption method by generation of polynomials. *Med Inform Med Inform*. juin 1996;21(2):113-21.
297. Quantin C, Bouzelat H, Dusserre L. A computerized record hash coding and linkage procedure to warrant epidemiological follow-up data security. *Stud Health Technol Inform*. 1997;43 Pt A:339-42.
298. ameli.fr - Sniiram [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/utilisateurs-du-sniiram-acces-et-accompagnement.php>
299. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne-Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med*. juill 2016;32:e21-22.
300. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. *PloS One*. 2015;10(11):e0142217.
301. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3308-15.
302. Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. [The REDSIAM network]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S144-8.
303. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 22 janv 2009;9:33.
304. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. févr 2016;54(2):188-94.
305. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.
306. Strom BL. Data validity issues in using claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2001;10(5):389-92.
307. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. janv 2016;25(1):2-10.

308. Souverein PC, Abbing-Karahagopian V, Martin E, Huerta C, de Abajo F, Leufkens HGM, et al. Understanding inconsistency in the results from observational pharmacoepidemiological studies: the case of antidepressant use and risk of hip/femur fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mars 2016;25 Suppl 1:88-102.
309. Abbing-Karahagopian V, Kurz X, de Vries F, van Staa TP, Alvarez Y, Hesse U, et al. Bridging differences in outcomes of pharmacoepidemiological studies: design and first results of the PROTECT project. *Curr Clin Pharmacol.* mai 2014;9(2):130-8.
310. Madigan D, Ryan PB, Schuemie M. Does design matter? Systematic evaluation of the impact of analytical choices on effect estimates in observational studies. *Ther Adv Drug Saf.* avr 2013;4(2):53-62.
311. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Misclassification of current benzodiazepine exposure by use of a single baseline measurement and its effects upon studies of injuries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2002;11(8):663-9.
312. Chyou P-H. Patterns of bias due to differential misclassification by case-control status in a case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(1):7-17.
313. Correa-Villaseñor A, Stewart WF, Franco-Marina F, Seacat H. Bias from nondifferential misclassification in case-control studies with three exposure levels. *Epidemiol Camb Mass.* mai 1995;6(3):276-81.
314. Birkett NJ. Effect of nondifferential misclassification on estimates of odds ratios with multiple levels of exposure. *Am J Epidemiol.* 1 août 1992;136(3):356-62.
315. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *Int J Epidemiol.* déc 2014;43(6):1969-85.
316. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2017;26(5):544-53.
317. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. *Leukemia.* 18 déc 2017;
318. HCSP. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 juill [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=322>
319. Conte C, Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016;24(11):4791-9.
320. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore).* mars 2017;96(12):e6189.
321. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
322. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
323. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI : faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mars 2013;61:S9.

324. Codes géographiques et codes pays | Publication ATIH [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/codes-geographiques-et-codes-pays>
325. Alemu A, Singh M, Blumberg C, Richards J, Oaks M, Thompson M. Multiple Myeloma Vaccination Patterns in a Large Health System: A Pilot Study. *J Patient-Centered Res Rev.* 25 avr 2017;4(2):53-9.
326. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Mahévas M, Montastruc J-L, Sailler L. Need for an improved vaccination rate in primary immune thrombocytopenia patients exposed to rituximab or splenectomy. A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol.* avr 2015;90(4):301-5.
327. Couderc S. Risque infectieux des médicaments biologiques versus traitements systémiques conventionnels dans le psoriasis modéré à sévère = Infectious risk of biological drugs versus conventional systemic treatments in moderate to severe psoriasis [Internet]. Limoges; 2015 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-53243>
328. Gallini A, Coley N, Andrieu S, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Effect of dementia on receipt of influenza vaccine: a cohort study in French older adults using administrative data: 2007-2012. *Fundam Clin Pharmacol.* août 2017;31(4):471-80.
329. Gallini A, Gardette V, Lapeyre-Mestre M, de Souto Barreto P, Vellas B, Andrieu S, et al. Dementia Diagnosis and Influenza Vaccination in French Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc.* juin 2015;63(6):1256-8.
330. Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of Immune Thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie.* oct 2014;69(5):437-48.
331. INPES - Calendrier des vaccinations [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
332. Blanchard-Rohner G, Pollard AJ. Sustaining immunity after immunization against encapsulated bacteria. *Hum Vaccin.* août 2008;4(4):309-12.
333. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
334. Bahuaud M, Bodilis H, Malphettes M, Maugard Landre A, Matondo C, Bouscary D, et al. Immunogenicity and persistence of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in patients with untreated Smoldering Multiple Myeloma (SMM): A pilot study. *Heliyon.* nov 2017;3(11):e00441.

## EVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE EN FRANCE

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**Contexte.** Chez les patients atteints de myélome multiple (MM), la vaccination prophylactique est recommandée pour le virus de la grippe, le *Streptococcus pneumoniae* (SP) et l'*Haemophilus influenzae b* (HIB). Les objectifs de cette étude étaient de mesurer les taux de vaccination pendant la phase de diagnostic et d'identifier les facteurs associés à la vaccination.

**Méthodes.** Une cohorte exhaustive de patients adultes atteints de MM a été constituée à partir du Système National des Données de Santé entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Les cas prévalents de MM ont été exclus.

**Résultats.** Parmi 22822 patients MM nouvellement diagnostiqués, les taux de vaccination contre la grippe, le SP et l'HIB étaient respectivement de 28,5%, 10,3% et 1,4%. Seuls 0,7% des patients ont reçu les trois vaccins. Les facteurs associés à la vaccination étaient le jeune âge, les habitudes de consommation de médicaments et de vaccins, le fait de ne pas avoir consulté un médecin ou d'avoir été hospitalisé dans les 12 mois précédant le diagnostic de MM.

**Conclusion.** Ces faibles taux de vaccination indiquent la nécessité d'une meilleure adhésion et d'une meilleure éducation à la vaccination des médecins et des patients atteints de MM.

---

TITRE EN ANGLAIS : Immunization coverage evaluation of multiple myeloma patients in France

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : myélome multiple, vaccinations, SNDS, hématologie, maladies infectieuses, pharmaco-épidémiologie

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Fabien DESPAS