

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE : 2024/TOU3/2148

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LAGET MARGOT

**LES HAUTS RISQUES CYTOGENETIQUES
DANS LE CADRE DU MYELOME MULTIPLE :
DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION**

Le vendredi 13 décembre 2024

Directeur de thèse : Pr CORRE, JILL

JURY

Président : Pr COUDERC, BETTINA

1^{er} assesseur : Pr CORRE, JILL

2^{ème} assesseur : ZERBIB, ALEXANDRE

3^{ème} assesseur : Dr THAI, LU-VIET

4^{ème} assesseur : Dr PIQUEMAL, ANNE-MARIE

5^{ème} assesseur : Dr NGUYEN, THI-MAI

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme KELLER L.	Biochimie	Mme BON C. (*)	Biophysique
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
M. GRACIA M.	Pharmacologie	M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		
.			

Table des matières

Remerciements	9
Liste des figures	10
Liste des abréviations	11
Introduction	112
Partie 1 : Le myélome multiple : définition, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, pronostic et prise en charge	14
I. Définition, généralités	14
II. Epidémiologie	14
III. Physiopathologie	15
a. Physiologie	15
i. Hématopoïèse	15
ii. Lymphopoïèse	16
iii. Plasmocyte normal	17
iv. Structure des anticorps	18
b. Hémopathies malignes	19
c. Physiologie du myélome multiple	20
d. La protéine monoclonale	21
IV. Signes cliniques	22
a. Hypercalcémie	22
b. Insuffisance rénale	22
c. L'anémie	23
d. Les atteintes osseuses	23
e. Les autres signes cliniques	24
V. Diagnostic	25
a. Critères de diagnostic CRAB	26
b. Examens diagnostiques	26
i. Examens systématiques	26
ii. Myélogramme	28
iii. Examens d'imagerie	29
II. Les différentes phases et formes cliniques de la maladie	30
a. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	32
b. Myélome dit indolent (SMM)	33
c. Myélome en rechute et réfractaire	34
III. Bilan d'évaluation et pronostic	34
a. Classification de Durie et Salmon	34
b. Classification ISS (International Staging System)	35
c. Classification R-ISS (Revised-ISS)	35
d. Classification R2-ISS (Revised 2-ISS)	35

e. Les facteurs pronostiques.....	36
IV. Prise en charge	37
a. Principales classes thérapeutiques	37
i. Anticorps monoclonaux	37
i. Anticorps conjugués.....	37
ii. Inhibiteurs du protéasome	38
iii. Immunomodulateurs.....	38
iv. CELMoDs	38
v. CAR-t cells.....	39
vi. Bispécifiques.....	39
vii. Glucocorticoïdes	40
b. Intensification thérapeutique avec support des cellules souches hématopoïétiques autologues	40
c. Radiothérapie et chirurgie.....	41
d. Objectifs thérapeutiques et évaluation de la réponse au traitement	41
e. Recommandations de traitements.....	43
i. Traitements de 1 ^{ère} ligne	43
ii. Traitements de 1 ^{ère} rechute	45
iii. Traitements de 2 ^{ème} rechute et plus.....	46
Partie 2 : Anomalies hauts risques cytogénétiques dans le myélome multiple : état des connaissances, évaluation et stratification	48
I. Etat des connaissances des anomalies cytogénétiques dans le cadre du myélome multiple	48
a. Les translocations 14q32.....	50
i. Translocation (11;14)	51
ii. Translocation (14;16)	51
iii. Translocation (14;20)	52
iv. Translocation (4;14)	52
v. Translocation (6;14)	53
b. Les délétions	53
c. Les anomalies du chromosome 13.....	54
d. Les anomalies du chromosome 1	54
e. L'hyperdiploidie.....	55
f. Les anomalies de MYC	55
g. Chromothripsie.....	56
II. Diagnostic	56
a. FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).....	56
b. SNP-array (Single Nucleotide Polymorphisme)	57
c. NGS.....	57
III. Pronostic et stratification : facteurs de risque d'évolution	58

a. Stadification ISS	58
b. Stadification mSMART	59
c. Evolution des stadifications : pronostics pondérés du myélome multiple	60
d. Consensus International Myeloma Society (IMS)	61
IV. Prise en charge des patients à haut risque cytogénétique.....	63
a. Stratégie thérapeutiques associées aux hauts risques cytogénétiques.....	63
b. Recommandations	64
c. Les traitements spécifiques	65
i. Immunomodulateurs	65
ii. Inhibiteurs BCL-2.....	65
iii. Thérapie ciblée	66
iv. Voie MAF	66
v. Voie MYC	66
d. Les essais cliniques sur les hauts risques cytogénétiques.....	67
i. IFM 2018-04	67
ii. OPTIMUM MUKnine	68
iii. GMMG-CONCEPT	70
iv. Autres essais cliniques	71
e. La MRD	71
Conclusion et discussion	73
Bibliographie.....	76

Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude envers les personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon parcours et sans qui cette thèse n'aurait pu voir le jour.

À ma famille, mon père, mon grand frère, Eléonore, mes tantes et mon oncle, Rodolfo, mes cousins et une pensée émue pour mes grands-parents. C'est de vous que je tiens cette force de poursuivre mes rêves, j'ai toujours été animée par l'envie de vous rendre fiers même si je sais que vous l'étiez déjà avant que je ne sache parler.

Merci Anouk, ma meilleure amie, merci Odile et Guilhem. C'est grâce à vous que j'ai découvert puis nourri mon envie de travailler dans la santé. Vous avez été présents dès le début et je vous en serai toujours reconnaissante.

À mes copines de la faculté, Marie, Julie et Agathe, je tiens à vous dire combien ces années à vos côtés ont été belles. Vous avez transformé les périodes de travail intense en incroyables souvenirs. Merci pour cette amitié qui m'accompagnera toute ma vie.

À tous mes amis, Anaëlle, Elisa, Maxence, Flore, Mary, Ugo, Julien, Nathan, Lucyle, Aurore, Lois..., que ce soit depuis la cour du lycée Arago, les bancs de l'amphi 2, la terrasse de la cale sèche ou un brunch parisien avec vue sur la tour Eiffel, vous savez combien votre présence dans ma vie est importante.

Un mot particulier aux membres de mon jury : Alexandre Zerbib, Dr Lu-Viet Thai, Pr Bettina Couderc, Dr Anne-Marie Piquemal et Dr Mai Thai Nguyen. Depuis la faculté, l'officine ou Sanofi chacun d'entre vous a spécialement impacté mon parcours. Vous m'avez guidée et aidée dans mes choix. Un merci particulier au Pr Jill Corre qui m'a apportée son expertise de haut niveau, avec tant de bienveillance, tout au long de la rédaction de cette thèse.

À ma mère. Tu m'as toujours encouragée, c'est grâce à toi que je suis forte et capable de tout affronter. Ton amour inconditionnel et ta confiance en moi ont constitué les fondements de ma détermination d'aujourd'hui (sans parler de ton grain de folie).

À Nicolas, merci de m'accompagner avec amour dans toutes les étapes de ma vie. Tu me pousses vers le haut et tu m'encourages à donner le meilleur de moi-même dans chaque projet que j'entreprends. Tu es ma source d'inspiration.

À tous ceux que je n'ai pas cité et qui ont été présents dans ma vie, MERCI. Vous avez chacun été une brique, rose ou pas, dans cette aventure.

Liste des figures

Figure 1. Les différents types d'immunoglobuline (15).....	18
Figure 2. Complications hématologiques et inflammatoire de l'hématopoïèse clonale (16)...	20
Figure 3. Hypergammaglobulinémie monoclonale (18).....	28
Figure 4. Algorithme d'imagerie pour les patients atteints de myélome multiple au premier diagnostic (20).....	30
Figure 5. schéma caractéristique de la rémission et de la rechute après une chimiothérapie conventionnelle dans le myélome multiple (25)	31
Figure 6. Probabilité de progression vers un myélome multiple actif ou une amylose primitive chez les patients atteints d'un myélome multiple latent ou d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (29).....	33
Figure 7. Recommandations pour le traitement de première ligne du myélome multiple (44)	43
Figure 8. Options de seconde ligne pour les patients atteints de myélome multiple qui ont reçu des traitements à base de triplet VRd et du daratumumab. (44)	46
Figure 9. Recommandations pour les patients atteints de myélome multiple qui reçoivent une troisième ligne de thérapie ou plus (44).....	47
Figure 10. Pathogenèse moléculaire en plusieurs étapes du myélome multiple (MM) Événements génétiques primaires et secondaires impliqués dans la transformation et la progression du MM à partir des entités précurseurs de la maladie, tels que la MGUS et le SMM vers le MM, et finalement vers le myélome extramédullaire/leucémie à plasmocytes. Adapté de Chesi M et al. et Manier S et al. (54)	50
Figure 11. Anomalies cytogénétiques pronostiques pondérées du myélome multiple (33)	60
Figure 12. Graphique de Kaplan-Meier pour la PFS à un suivi de 30 mois(69).....	68
Figure 13. Graphique de Kaplan-Meier pour la PFS chez les patients de l'essai OPTIMUM et les patients de l'essai MYEXI avec des estimations de la PFS à 6, 12, 18, 24 et 30 mois.(2)	69
Figure 14. Graphiques de Kaplan-Meier pour la SSP chez les patients (A) TE et (B) TNE.(71)	70

Liste des abréviations

ASCT	Greffe autologue de cellules souches
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
BCR	Récepteur pour l'antigène des lymphocytes B
CAR-t cells	Chimeric Antigen Receptor (Récepteur antigénique chimérique)
CRAB	Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone disease
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
G-CSF	Facteur de stimulation des colonies granulocytaires
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
Ig	Immunoglobuline
IMiD	Agents immunomodulateur
IMWG	International Myeloma Working Group
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ISS	International Staging System
MGUS	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MRD	Maladie résiduelle minimale
MMND	Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué
RC	Réponse complète
SMM	Smoldering Multiple Myeloma (Myélome Multiple Indolent)
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression

Introduction

Le myélome multiple reste en 2024 une pathologie incurable, bien que les avancées médicales récentes aient considérablement amélioré sa prise en charge. L'association des chimiothérapies intensives à de l'autogreffe ainsi que l'utilisation de molécules telles que les immunomodulateurs, les anticorps monoclonaux ou encore les inhibiteurs du protéasome ont permis d'améliorer la survie des patients. Dernièrement, l'introduction des nouvelles thérapies innovantes, les CAR-T cells et les anticorps bispécifiques, a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, augmentant les options disponibles pour les patients en rechute. (1)

En 2016, la définition du myélome multiple a évolué avec la mise à jour des critères de diagnostic de l'International Myeloma Working Group (IMWG), passant d'une maladie non plus uniquement définie par des symptômes cliniques mais par des anomalies cytogénétiques. En 2022, cette stratification a encore évolué avec la mise en place d'un score pronostique établissant 4 sous-groupes de patients distincts. Cette évolution a été rendue possible grâce aux progrès dans les techniques de détection génétique et à l'essor des nouveaux outils de la génomique, permettant de mieux comprendre la diversité génétique de cette maladie. (2,3)

Le myélome multiple se caractérise par une importante hétérogénéité clonale qui reflète une instabilité génétique marquée. L'analyse des anomalies génétiques des cellules cancéreuses a permis d'affiner les pronostics cliniques, notamment chez les patients porteurs de myélomes à haut risque cytogénétique qui représentent selon les définitions 15 à 25% des patients nouvellement diagnostiqués. (2)

De plus en plus d'études visent à définir les sous-types de myélome avec un enjeu de proposer une définition détaillée du risque génétique pour ces patients. En 2024, pour les patients caractérisés à haut risque cytogénétique le besoin médical n'est pas encore couvert. Il manque des recommandations spécifiques pour les différents types d'anomalies cytogénétiques. D'autant que ces patients, souvent caractérisés par une charge tumorale élevée, sont particulièrement difficiles à traiter.

De plus, il est démontré que les patients atteints de myélome multiple obtiennent moins de bénéfice de traitement à la rechute et ont une survie globale plus courte ce qui suggère une évolution rapide de la résistance aux traitements et une diminution du

temps avant la prochaine rechute. L'urgente problématique actuelle réside dans l'identification précoce des anomalies cytogénétiques et dans l'élaboration de stratégies thérapeutiques de 1^{ère} ligne adaptées à ces patients à haut risque, afin de mieux contrôler la maladie et de prolonger la survie des patients. (3)

Partie 1 : Le myélome multiple : définition, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, pronostic et prise en charge

I. Définition, généralités

Le myélome multiple est un cancer du sang qui affecte les plasmocytes dans la moelle osseuse et qui est plus fréquemment observé chez les personnes âgées. La survenue de certains symptômes justifie la mise en place d'un traitement adapté. Néanmoins, le myélome multiple est une maladie à rechute qui a tendance à se chroniciser avec l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques qui changent le pronostic de ces patients. (4)

Les plasmocytes sont des cellules du système immunitaire qui proviennent de la lignée lymphoïde. Dans le myélome multiple, les plasmocytes se transforment et se mettent à se multiplier de manière anarchique. Ces cellules anormales s'accumulent dans la moelle osseuse de plusieurs os. Cette accumulation perturbe les autres cellules de l'immunité et l'hématopoïèse, elle fragilise également les os.

II. Epidémiologie

Le myélome multiple représente environ 1% des pathologies néoplasiques et 10 à 12% des pathologies hématologiques. C'est la 2^{ème} cause de maladie hématologique, après les lymphomes non hodgkiniens, avec environ 5400 nouveaux cas par an en France. Il est responsable de 20% des décès liés à des hémopathies malignes et de 2% des décès causés par un cancer. Les patients atteints du myélome multiple décèdent à plus ou moins long terme en raison d'une résistance à tous les traitements existants. Aujourd'hui, en raison de l'accès à de meilleurs médicaments, les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqués ont en moyenne une survie globale de plus de 10 ans selon les registres de population disponibles, avec 80% des patients en vie à 4 ans pour les patients éligibles à l'autogreffe. (2,5–7)

L'incidence varie d'un pays à l'autre allant de moins de 1/100 000 en Chine à environ 4/100 000 dans les pays occidentaux. La population noire est plus fréquemment atteinte que les Caucasiens et les hommes sont légèrement plus touchés que les

femmes, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans. De plus, l'incidence augmente avec l'âge.

Cette hémopathie succède toujours une gammapathie bénigne ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) dont le risque d'évolution en myélome multiple est d'environ 1% par an et stable dans le temps. Le suivi régulier et à vie des patients atteints de MGUS est donc important. Dans le cas d'un patient atteint d'un myélome dit indolent, le patient a une probabilité de 10% par an de développer un myélome symptomatique dans les 5 premières années après le diagnostic. (8)

Au fil des années et des études, certains des facteurs de risque du myélome multiple ont été établis tels que l'exposition aux radiations ionisantes et aux pesticides. Des facteurs génétiques seraient aussi susceptibles d'être impliqués. Des études génétiques ont permis de mettre en évidence des variants héréditaires liés à un risque de survenue de myélome multiple. (6)

III. Physiopathologie

a. Physiologie

i. Hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble du processus qui permet de produire les cellules sanguines à partir des cellules souches. Celles-ci peuvent restaurer entièrement le fonctionnement de la moelle osseuse après une agression physique ou chimique, par exemple lors d'une agression par un agent pathogène. Ces cellules peuvent s'autorenouveler et s'engager vers des voies de plus en plus spécifiques des lignées sanguines. Cet engagement de plus en plus ciblé, comporte des étapes successives régulées par des facteurs de croissance. La différenciation en cellules de lignées sanguines se définit par l'apparition de protéines membranaires reconnaissant, isolant et recueillant les différentes cellules. Les CSH (cellules souches hématopoïétiques), ou CD34+, sont immunophénotypiquement et fonctionnellement définies comme des cellules capables de produire des progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes. (9)

ii. Lymphopoïèse

La lymphopoïèse correspond à la formation des lymphocytes B et T à partir des cellules souches hématopoïétiques. Les lymphocytes sont produits tout au long de la vie dans la moelle osseuse (organe lymphoïde primaire). (10)

Parmi les lymphocytes B, il existe plusieurs sous-populations qui jouent des rôles distincts dans la réponse immunitaire humorale. Les sous-populations sont produites à la suite de réarrangements de gènes d'immunoglobulines au cours des étapes de maturation des précurseurs de la lignée B. A la suite de ces réarrangements génétiques, une immunoglobuline complète est générée et permet au lymphocyte B immature d'exprimer une immunoglobuline de surface appelée B cell receptor (BCR) ou récepteur du lymphocyte B. De nouveaux facteurs génétiques permettent ensuite au lymphocyte B immature de devenir un lymphocyte B mature appelé lymphocyte B naïf.

A l'état naïf, les lymphocytes B sortent de la moelle osseuse et une partie recirculent dans le sang pour arriver aux organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) jusqu'à rencontrer un antigène. Dans ces organes lymphoïdes secondaires des compartiments transitoires apparaissent et sont appelés les centres germinatifs.

Si le lymphocyte ne rencontre aucun antigène, il meurt par apoptose (mort cellulaire programmée) en quelques semaines voire quelques jours. S'il rencontre un antigène, le BCR procède à la reconnaissance et une réponse spécifique peut avoir lieu. Son développement nécessite la présence d'un microenvironnement particulier fourni par le ganglion, passant par des contacts intercellulaires, des facteurs de croissance et des cytokines. Ce microenvironnement induit l'expression régulée de facteurs de transcription permettant l'expression de produits nécessaires aux gènes d'immunoglobuline.

Lors de leur rencontre, le lymphocyte B peut aussi augmenter son affinité pour l'antigène à travers des réarrangements génétiques dans le centre germinatif tels que les hypermutations somatiques. Le centre germinatif est ainsi un lieu micro anatomique qui permet l'expansion clonale des cellules B et la maturation de l'affinité des anticorps. L'hypermutation somatique génère des mutations ponctuelles, des délétions et des duplications dans les régions génétiques variables des chaînes d'immunoglobuline. (11)

À la suite du contact avec l'antigène, les récepteurs B sont agrégés et induisent un signal d'activation aboutissant à l'internalisation du complexe antigène/anticorps. Au cours de cette réponse spécifique, le lymphocyte B se transforme en lymphocyte B mémoire ou en plasmocyte qui pourra sécréter des anticorps ou proliférer. Les réarrangements génétiques peuvent ensuite remplacer une partie constante de l'anticorps par une autre partie, modifiant la fonction de l'anticorps dirigé contre l'antigène. Quant aux cellules mémoires, elles permettent, en cas de nouvelle exposition au pathogène, de s'adapter plus vite et d'initier une nouvelle réponse immunitaire plus efficace et intense. La réponse au premier contact avec l'antigène est appelée la « réponse immunitaire primaire » et la réponse au second contact avec le même antigène est appelée « réponse immunitaire secondaire », elle démontre l'existence d'une mémoire immunitaire.

iii. Plasmocyte normal

Lorsque le lymphocyte B se différencie en plasmocyte, il subit des changements moléculaires et morphologiques lui permettant de devenir une cellule hautement sécrétoire. Les plasmocytes peuvent être identifiés par une faible expression (voir nulle) du récepteur B et du CMH de classe II. Les plasmocytes à vie courte (entre 3 à 5 jours) résident principalement dans la zone non lymphoïde de la rate ou des ganglions lymphatiques (pulpe rouge). Ils peuvent migrer dans la moelle et se loger dans des niches où des facteurs de croissance soutiennent leur longévité. Ils deviennent ainsi des plasmocytes à longue durée de vie. Leur sécrétion d'anticorps confère à l'organisme une immunité protectrice. Les plasmocytes à faible durée de vie sécrètent des anticorps de faible affinité contrairement à ceux à longue durée de vie qui sécrètent des anticorps de haute affinité résultant d'une hypermutation somatique à la suite d'une réaction du centre germinatif. (12)

Les mécanismes régulant la voie plasmocytaire des lymphocytes B à la sortie du centre germinatif impliquent l'expression de certains facteurs de transcription, notamment Blimp-1 et XBP-1, et la répression de gènes tels que Bcl-6 et BSAP (Pax5), qui inhibent la différenciation du lymphocyte en plasmocyte. Le facteur régulateur de l'interféron 4 (IRF-4) est également un facteur de transcription crucial jouant un rôle essentiel dans la différenciation terminale des lymphocytes. (11,13)

Concernant leur morphologie, les plasmocytes possèdent un petit noyau d'apparence mature et un grand cytoplasme dans lequel on retrouve de longs brins de réticulum endoplasmique rugueux, un grand appareil de Golgi qui est un lieu majeur de transferts des molécules ainsi que de synthèse de protéines, en l'occurrence ici des immunoglobulines. A l'inverse, les lymphocytes B naïfs possèdent un gros noyau peu dense et peu de cytoplasme et de réticulum endoplasmique rugueux. (14)

iv. Structure des anticorps

Les plasmocytes produisent des anticorps appelés immunoglobulines. Les immunoglobulines sont des hétérodimères glycoprotéiques constitués de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, identiques deux à deux. Il existe 5 types de chaînes lourdes : μ , γ , α , δ ou ϵ définissant la classe ou l'isotype de l'Ig, respectivement M (5-10%), G (75-85%), A (10-15%), D (<1%) ou E (taux faible). Il existe deux types de chaînes légères : κ (environ 60% des chaînes légères) et λ (environ 40% des chaînes légères). (15)

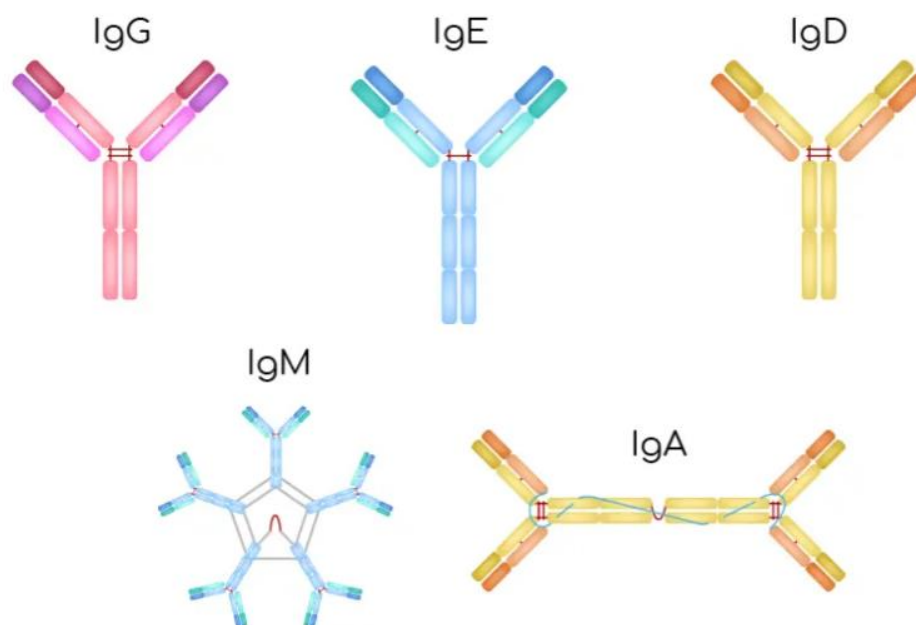


FIGURE 1. LES DIFFERENTS TYPES D'IMMUNOGLOBULINE (16)

Les chaînes légères et lourdes sont reliées entre elles par des ponts disulfures et elles sont constituées de boucles protéiques d'environ 110 acides aminés, appelés domaines. Les chaînes lourdes possèdent quatre domaines (3 constants et 1 variable). Les chaînes légères possèdent deux domaines (1 constant et 1 variable).

Le fragment Fab (Fragment antigen binding) possède le site de reconnaissance de l'antigène. Il est caractérisé par une large diversité. Des régions hypervariables appelées CDR (Complementarity Determining Regions) font partie du paratope qui correspond au site de fixation de l'épitope, molécule antigénique reconnue par le paratope. Ces régions CDR déterminent ainsi la spécificité du site de fixation de l'antigène.

Le fragment Fc (Fragment cristallisable) possède les fonctions effectrices liées à l'anticorps spécifique de l'antigène. Ces fonctions sont variables en fonction de la classe et de la sous-classe de l'immunoglobuline et peuvent correspondre à : l'activation du système du complément (IgM), la phagocytose de pathogènes (IgG), l'activation de cellules cytotoxiques nécessaires au système d'ADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity), la protection au niveau des muqueuses (IgA), les réactions d'hypersensibilité immédiates (IgE)...

b. Hémopathies malignes

Au cours de l'hématopoïèse et de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques, un grand nombre d'anomalies peuvent intervenir et impacter le comportement des cellules sanguines. Voici un exemple de l'impact que peut avoir la mutation TET2 sur la différenciation des cellules souches et les anomalies hématologiques qui en découlent. (17)

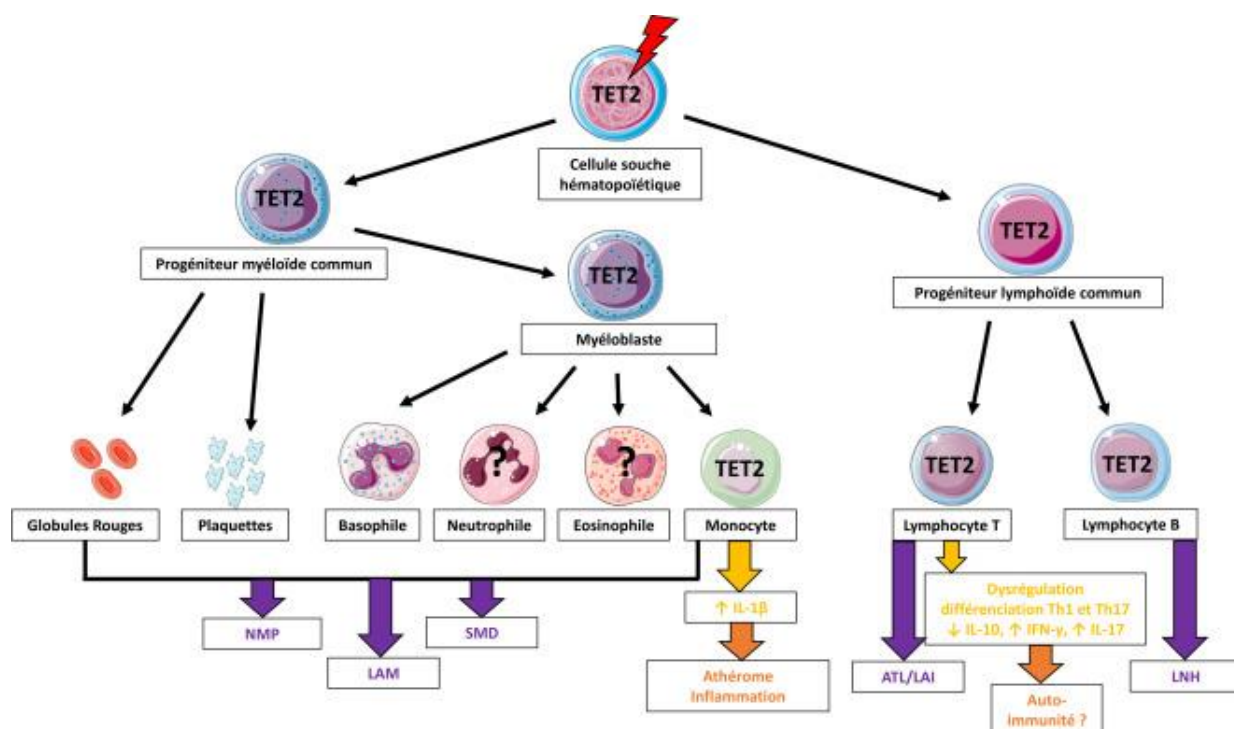


FIGURE 2. COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES ET INFLAMMATOIRE DE L'HEMATOPOÏESE CLONALE (17)

NMP = néoplasie myéloproliférative, LAM = leucémie aigue myéloïde, SMD = syndrome myélodysplasique, ATL = lymphome T de l'adulte, LAI = lymphome T angio-immunoblastique, LNH = lymphome non hodgkinien

c. Physiologie du myélome multiple

Les mutations génétiques peuvent conduire à des anomalies hématologiques et notamment aboutir à une expansion clonale de cellules sanguines. Lorsque cela touche les plasmocytes cela peut amener à une surproduction d'immunoglobulines. Dans le cadre du myélome multiple, le nombre de plasmocytes augmente. Chez la plupart des patients, ces plasmocytes anormaux sont supérieurs à 10% des cellules nucléées de la moelle osseuse (au lieu de 0,5% chez l'adulte sain). (18)

Les changements morphologiques du plasmocyte peuvent être discrets ou perturber plusieurs éléments morphologiques tels que :

- Une plus faible quantité de cytoplasme dans le cadre du myélome lymphoplasmo-cytaire, touchant 10 à 15% des patients.

- Un asynchronisme nucléo-cytoplasmique, aussi appelé myélome immature, où on observe une chromatine finement dispersée et/ou un contour nucléaire irrégulier contrastant avec un cytoplasme encore large et mature, touchant 40 à 50% des patients.
- La présence de plasmablastes, plasmocytes très immatures, touchant 10 à 15% des patients.

Ces classifications morphologiques sont associées à des pronostics différents, le myélome mature étant associé à une évolution favorable et le myélome immature (en particulier le myélome plasmablastique) est associé à un pronostic plus sombre. Cependant ces classifications ne sont aujourd'hui pas incluses dans les schémas pronostiques. (19)

Ces plasmocytes anormaux se fixent aux cellules structurales de la moelle osseuse, appelées cellules stromales, afin de pouvoir continuer à se développer. La fixation est possible grâce à des molécules d'adhésion qui stimulent à la fois les plasmocytes et l'angiogenèse. (14)

d. La protéine monoclonale

Le myélome multiple est une tumeur plasmocytaire dérivée des centres germinatifs qui persiste dans la moelle osseuse. Cette maladie est monoclonale et relativement peu proliférative. (7,16)

La principale caractéristique des plasmocytes malins est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines de la protéine monoclonale, appelée « protéine M » ou « composant M » en quantité variable d'un patient à un autre. Lors du diagnostic de la maladie il est important de connaître la quantité de protéine monoclonale sécrétée car elle a une corrélation avec la masse tumorale du myélome multiple. (5)

La méthode d'identification de la protéine M est l'électrophorèse des protéines qui permet d'identifier et de séparer les protéines.

La protéine M est une immunoglobuline complète ou un fragment d'immunoglobuline. Des mutations se sont produites dans les gènes impliqués au cours de la synthèse de

la protéine et ont perturbé la séquence d'acides aminés, induisant une structure anormale. La fonction normale d'anticorps de l'immunoglobuline γ est souvent altérée et perdue.

L'augmentation de la production d'une immunoglobuline entraîne plusieurs répercussions notamment aux niveaux rénal, médullaire, nerveux, cardiaque et veineux. (5)

IV. Signes cliniques

a. Hypercalcémie

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic du myélome multiple présente dans environ 20% des cas. Les cellules myélomateuses induisent localement une hyperostéoclastose qui correspond à une sur-activation des ostéoclastes, cellules induisant la dégradation de l'os. Cette activation se fait via une production de cytokines telles que RANKL, TNF, MIP-1 α et DKK1. La baisse du débit de filtration glomérulaire, l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique peuvent également légèrement participer à la survenue de cette complication. L'hypercalcémie induit une déshydratation par syndrome polyuro-polydipsique mais le pronostic vital est rarement mis en jeu même s'il peut induire une insuffisance rénale. (20)

b. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale touche environ 50% des patients au cours de leur maladie. La protéine M produite et sécrétée par les cellules myélomateuses est responsable des conséquences négatives sur le rein. (5)

La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang et/ou dans les urines. Les chaînes légères, appelées aussi protéines de Bence Jones, sont produites en grande quantité et créent des combinaisons avec les chaînes lourdes afin de former une molécule d'immunoglobuline complète. Les protéines de Bence Jones ont un poids moléculaire de 22k daltons et sont suffisamment petites pour passer dans les urines et entraîner des complications.

En cas de complication, on retrouve une insuffisance rénale par tubulopathie myélomateuse (20% des myélomes). Elle apparaît à la suite d'une déshydratation suivant

une fièvre et une diarrhée. Les chaînes légères (particulièrement de type lambda) pénètrent dans les cellules tubulaires proximales par endocytose. Elles activent ensuite les voies pro-inflammatoires et elles s'associent à la mucoprotéine de Tamm-Horsfall (ou uromoduline), produite exclusivement par le rein et la plus abondante des urines, pour former des cylindres tubulaires. (8)

c. L'anémie

Le dysfonctionnement de la moelle osseuse se traduit essentiellement par une anémie, rarement accompagnée d'autres cytopénies. Il s'agit d'une anémie centrale, parfois légèrement macrocytaire. (4,7)

Le déplacement physique des précurseurs médullaires des globules rouges et l'inhibition spécifique de la production des globules rouges via l'effet de cytokines microenvironnementales et via l'adhésion moléculaire sont notamment des causes de cette anémie. Les protéines M possèdent la capacité de se fixer les unes aux autres mais aussi à d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Cela peut entraîner une réduction du flux sanguin et de la circulation sanguine provoquant un syndrome d'hyperviscosité. La fixation de ces protéines monoclonales anormales aux facteurs de coagulation peut entraîner une tendance accrue aux saignements, une augmentation de la coagulation et une phlébite.

Moléculairement, les cytokines produites par le myélome telles que l'interleukine 6 (IL-6) et certaines protéines morphogénétiques osseuses dont la BMP (Bone Morphogenetic Protein) sont connues pour jouer un rôle sur l'hépcidine et la réguler. Elle-même étant une hormone peptidique qui contrôle la régulation du fer au cours de l'anémie.

d. Les atteintes osseuses

L'atteinte osseuse est l'atteinte la plus fréquente dans le myélome multiple. Elle est présente chez environ 80% des patients au diagnostic. On observe une hyper-résorption osseuse maligne ostéoclastique médiée par les plasmocytes tumoraux. Elle fait du myélome une maladie douloureuse et handicapante. (6)

Le plasmocyte malin interagit avec les cellules de l'os, ostéoblastes et ostéoclastes, dans son environnement médullaire avec des mécanismes bien identifiés. Il perturbe

l'équilibre entre les cellules osseuses en favorisant l'action des ostéoclastes (qui participent à la résorption de l'os) et en inhibant l'action des ostéoblastes (qui favorisent la synthèse osseuse). (8)

L'augmentation de la lyse osseuse passe par plusieurs mécanismes. Pour activer les ostéoclastes, le plasmocyte malin stimule la néosynthèse du RANK-ligand par les cellules stromales. Le RANK-ligand interagit avec son récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes activés. De plus, le plasmocyte inhibe l'expression de l'ostéoprotégine qui limite physiologiquement l'activation des ostéoclastes à travers le système RANK. D'un autre côté, l'inhibition de l'activité des ostéoblastes passe par la production de la protéine DKK1 par les plasmocytes malins. Physiologiquement cette protéine n'est pas produite et le taux sérique de cette protéine est directement relié à l'atteinte osseuse.

Des tumeurs localisées composées de plasmocytes appelées plasmocytomes peuvent aussi se développer à l'intérieur des os (plasmocytomes intramédullaires) ou à l'extérieur (plasmocytomes extramédullaires ou des tissus mous). Dans le cas où les patients atteints de myélome ont une localisation de la maladie à l'extérieur de la moelle osseuse on parle de « maladie extramédullaire ». (5)

Cliniquement, le myélome multiple se complique de fractures « spontanées » ou « pathologiques » car elles peuvent survenir sans effort. Les complications osseuses peuvent se remarquer au cours d'une radiographie, par scanner et IRM. Les lésions osseuses caractéristiques retrouvées sont dites à l'emporte-pièce. Elles peuvent induire des risques de lésions fracturaires des os longs et des compressions médullaires par ostéolyse ou épидurite. (5)

e. Les autres signes cliniques

La fonction immunitaire normale est impactée : le taux d'immunoglobulines normales est diminué et on retrouve une sensibilité accrue aux infections qui sont plus fréquentes lorsque la numération leucocytaire est basse. (5)

Très couramment dans le myélome on retrouve un déficit de l'immunité humorale. Les plasmocytes normaux inhibés conduisent à une hypogamma-globulinémie. Les iso-

types opsonisants notamment impliqués dans la défense vis-à-vis des germes encapsulés sont touchés. On retrouve ainsi comme complication des infections à pneumocoque.

La fixation des protéines monoclonales anormales aux nerfs peut aussi entraîner une neuropathie. Lorsque la fixation a lieu sur des hormones circulantes, on retrouve des dysfonctionnements métaboliques. La fixation de la protéine Bence Jones sur d'autres tissus peut entraîner une amylose AL (ou immunoglobulinique) où on retrouve une structure « en feuillet bêta » symétrique dans les reins, les nerfs et le tissu cardiaque. Elle peut entraîner une maladie de dépôt de chaînes légères plus particulièrement dans les petits vaisseaux des yeux et des reins.

V. Diagnostic

Le plus souvent, le myélome multiple symptomatique est évoqué à la suite de douleurs osseuses typiquement persistantes qui ne sont pas calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II et III. (1)

Dans le cadre d'urgences thérapeutiques, le myélome multiple peut également être évoqué, notamment à la suite de :

- Fractures pathologiques.
- Signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires.
- Signes d'insuffisance rénale aigue.
- Signes d'hypercalcémie.

Rarement, le myélome multiple peut être évoqué à la suite de signes d'infections bactériennes persistantes et récurrentes, de signes d'amylose ou d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine.

Les critères de l'OMS comportent ces éléments pour conclure au diagnostic d'un myélome multiple (8) :

- Une protéine monoclonale sérique ou urinaire mise en évidence par électrophorèse des protéines et confirmée par une immunofixation.
- Une infiltration médullaire de plus de 10% de plasmocytes dystrophiques.

a. Critères de diagnostic CRAB

Les critères CRAB permettent d'établir le caractère symptomatique du myélome multiple, la présence d'au moins un critère permet d'établir le diagnostic. Ces critères permettent aussi de décider de la mise sous traitement du patient. Ils font référence à : (6)

- C : calcémie avec une hypercalcémie $> 2,75$ mmol/L.
- R : insuffisance rénale avec une créatininémie > 177 μ mol/L.
- A : anémie avec une hémoglobine < 10 g/dL.
- B : atteinte osseuse (bone) avec au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette.

Selon l'IMWG, la définition du myélome multiple repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou un plasmocytome prouvé histologiquement et au moins un de ces critères CRAB. Depuis 2014, trois nouveaux critères ont été ajoutés, appelés critères SLiM, ils permettent d'initier un traitement avant l'apparition des complications du myélome :

- Pourcentage de plasmocytes médullaires $\geq 60\%$.
- Ratio de chaînes légères libres du sérum ≥ 100 .
- > 1 lésion focale à l'IRM (taille d'au moins 5 mm).

b. Examens diagnostiques

Pour procéder au diagnostic, il s'agit de manière systématique de commencer par déterminer les antécédents du patient. Cette consultation comporte un interrogatoire pour évaluer l'état de santé général du patient et les éventuels signes cliniques associés à la maladie. (21)

i. Examens systématiques

A la suite de l'interrogatoire, le patient procèdera à différents examens cliniques qui sont réalisés de manière systématique. On retrouve : (21)

- La numération de la formule sanguine (NFS) aussi appelé hémogramme ainsi que le frottis sanguin. Ils analysent de manière quantitative et qualitative les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes, plaquettes) permettant la caractérisation de la population érythrocytaire anormale. Cela permet de détecter

la gravité de l'anémie (taux d'hémoglobine bas). Lorsque des cellules cancéreuses sont détectées (cas particulier des leucémies à plasmocytes), le frottis sanguin permet d'étudier la morphologie des cellules via l'étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre et une coloration au May-Grunwald Giemsa.

- Les examens biochimiques, qui évaluent la fonction rénale (dosage de la créatininémie), la calcémie (albuminémie pour rechercher une hypercalcémie liée à l'ostéolyse) et la fonction hépatique.
- L'électrophorèse des protéines sériques mesure la quantité de protéine monoclonale et l'immunofixation permet de typer celle-ci.
- Le recueil des urines sur 24h suivi d'une électrophorèse et d'une immunofixation mesurent la protéinurie et définissent la quantité et le type de protéine anormale présente dans les urines.

Les examens sanguins de routine peuvent donner des résultats étranges du fait de la consistance « collante » et de l'hyperviscosité des échantillons sanguins myélomateux. (5)

Plus précisément, l'électrophorèse des protéines sériques est un examen diagnostique très important car il permet de séparer et d'analyser les protéines sériques d'intérêt selon leurs caractéristiques physico-chimiques et leur charge électrique. Cela va permettre, dans le cadre du myélome multiple, de rechercher un pic étroit ou une bande caractérisant et quantifiant l'immunoglobuline monoclonale. Une hypogammaglobulinémie sans pic monoclonal est présente dans 15% des cas, et correspond aux myélomes à chaînes légères. Les protéines monoclonales sont produites par un seul clone de plasmocytes et possèdent ainsi la même charge électrique. (22)

L'examen aboutit à l'identification et la quantification de six fractions protéiques : albumine, alpha1, alpha2, bêta1, bêta2 et gamma-globuline. Les immunoglobulines normales sont principalement localisées dans la fraction gamma. La technique la plus utilisée et sensible est l'électrophorèse capillaire qui permet de lire directement et de manière automatisée les résultats.

Si on observe un pic monoclonal à l'électrophorèse, une immunofixation des protéines sériques sur gel d'agarose sera réalisée par la suite. Elle permet de confirmer la nature monoclonale d'un pic observé et de typer la chaîne lourde et la chaîne légère de la

protéine. Le plus souvent, il s'agit d'une IgG ou d'une IgA. Cette technique est plus sensible que les méthodes d'électrophorèse des protéines. Elles peuvent détecter de faibles bandes monoclonales qui ne sont pas visibles à l'électrophorèse. (23)

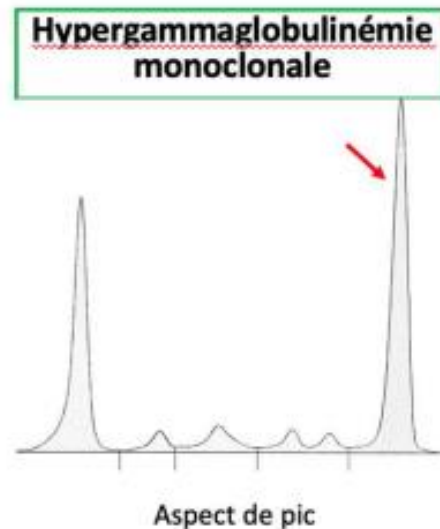


FIGURE 3. HYPERGAMMAGLOBULINEMIE MONOCLONALE (18)

La quantification de l'immunoglobuline monoclonale est directement réalisée sur l'électrophorèse des protéines par la mesure de l'aire sous la courbe.

Lorsqu'une protéine monoclonale est présente dans le sérum, la protéine de Bence Jones est éliminée dans les urines. Cette électrophorèse des protéines urinaires est utilisée dans le but de la rechercher et de suivre sa concentration dans le temps. Cela permet aussi d'évaluer les lésions rénales. (23)

ii. Myélogramme

Le troisième type de test réalisé est le myélogramme. Il correspond à une ponction avec aspiration de suc médullaire, dont une goutte est étalée sur une lame de verre et colorée au May-Grunwald Giemsa. Il permet de dénombrer et caractériser les cellules présentes dans la moelle osseuse. A l'occasion de ce myélogramme, indispensable au diagnostic du myélome ($\geq 10\%$ de plasmocytes), le clinicien peut prélever des tubes de moelles permettant des examens complémentaires comme l'immunophénotypage si besoin, ainsi que les analyses cytogénétiques (FISH, SNParray, NGS). (24)

Un prélèvement de moelle osseuse est effectué au niveau du sternum ou de la crête iliaque sous anesthésie locale. L'os est percé à l'aide d'un trocart puis de la moelle osseuse est aspirée. Un frottis est ensuite réalisé en étalant de la moelle osseuse sur des lames. Ces lames sont observées au microscope. Les cellules observées, ici les plasmocytes, sont dénombrées et caractérisées dans la moelle osseuse.

La technique d'hybridation par fluorescence in situ, appelée méthode FISH, est une technique qui se réalise sur des plasmocytes préalablement triés et identifiés par cytométrie en flux. Les cellules purifiées sont récoltées et s'en suit plusieurs étapes : dénaturation de l'ADN, hybridation avec une sonde spécifique d'une anomalie donnée, lavage des lames, préparation des lames et contre-coloration. L'anomalie peut ensuite être recherchée. (25)

iii. Examens d'imagerie

Un bilan d'imagerie osseuse est indispensable. Les examens pratiqués sont le scanner corps entier à faible dose d'irradiation ou le TEP-Scanner (Tomographie à Emission de Positrons-Scanner). Le TEP-Scanner permet de rechercher la présence de localisations extra-médullaires. Les IRM du rachis et du bassin sont aussi des examens pratiqués qui permettent une analyse de l'état vertébral, le dépistage d'une épидурite ou d'une extension de l'atteinte osseuse aux tissus mous. La tomodensitométrie associe une série de radiographies pour créer des images transversales des structures internes, y compris du cœur. (6)

L'IMWG recommande désormais l'utilisation de la tomodensitométrie corps entier comme technique d'imagerie de premier choix pour identifier et évaluer l'étendue des lésions ostéolytiques. Si la TDM du corps entier est négative et qu'aucun autre événement définissant le myélome multiple n'est présent, il est recommandé de réaliser une IRM du corps entier comme prochaine étape diagnostique car cette technique est très sensible. La modalité d'imagerie exacte reste toutefois déterminée en fonction de la disponibilité et des ressources de l'établissement. (21)

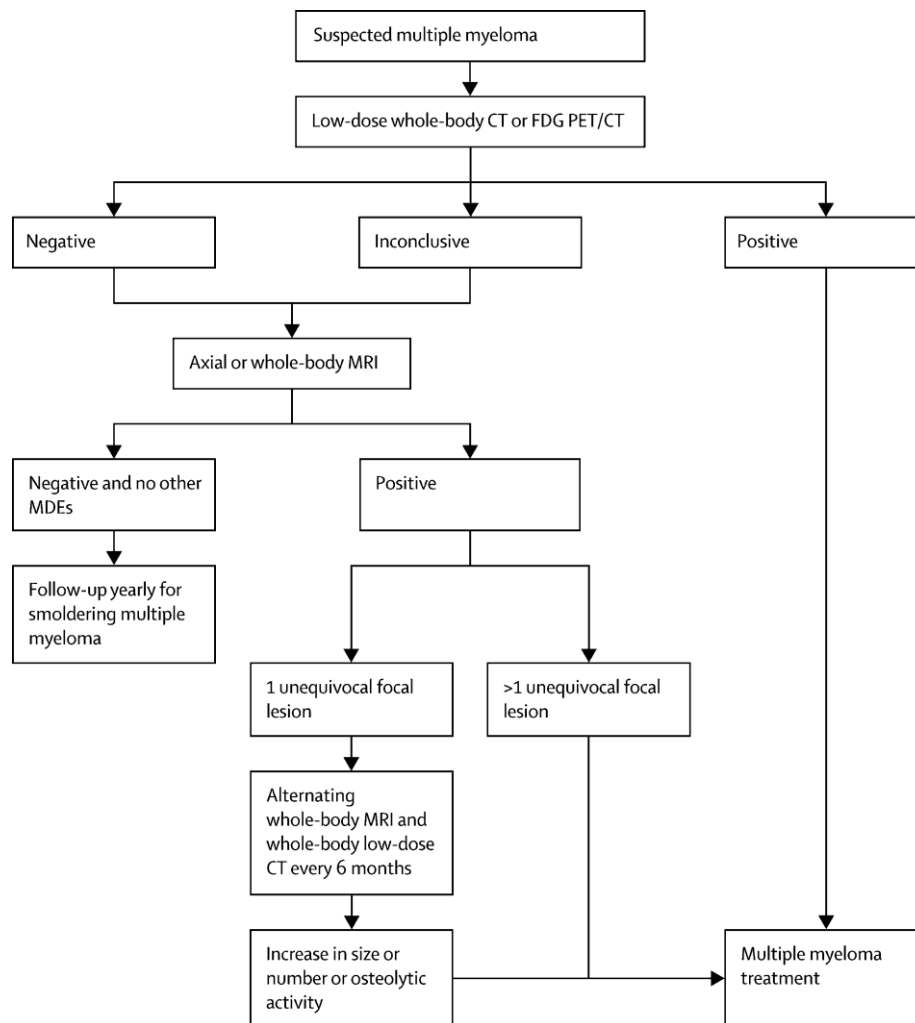


FIGURE 4. ALGORITHME D'IMAGERIE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE AU PREMIER DIAGNOSTIC (21)

Cette figure est un algorithme d'imagerie qui permet aux patients suspectés de myélome multiple de procéder au premier diagnostic de la pathologie.

II. Les différentes phases et formes cliniques de la maladie

Le myélome multiple est une maladie présente dans la moelle osseuse. Les plasmocytes anormaux produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère) identifiable dans le sang et/ou les urines. (1)

Chaque type d'immunoglobuline est associé à une présentation de la maladie légèrement différente. Par exemple, le myélome à IgA est plus fréquemment associé à une

maladie extra-osseuse alors que le myélome à IgD est plus fréquemment associé à une leucémie à plasmocytes et à des lésions rénales. (5)

La maladie peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années. Lors de la phase symptomatique de la maladie, les douleurs osseuses constituent le signe clinique le plus fréquent. Voici une figure qui illustre le schéma global des phases de la maladie pour les patients atteints de myélome. Le myélome multiple est caractérisé par un schéma de rémission et de rechutes avec une durée de réponse de plus en plus courte et un nombre décroissant de régimes de sauvetage disponibles. Les rechutes sont inévitables et de plus en plus rapprochées. (26)

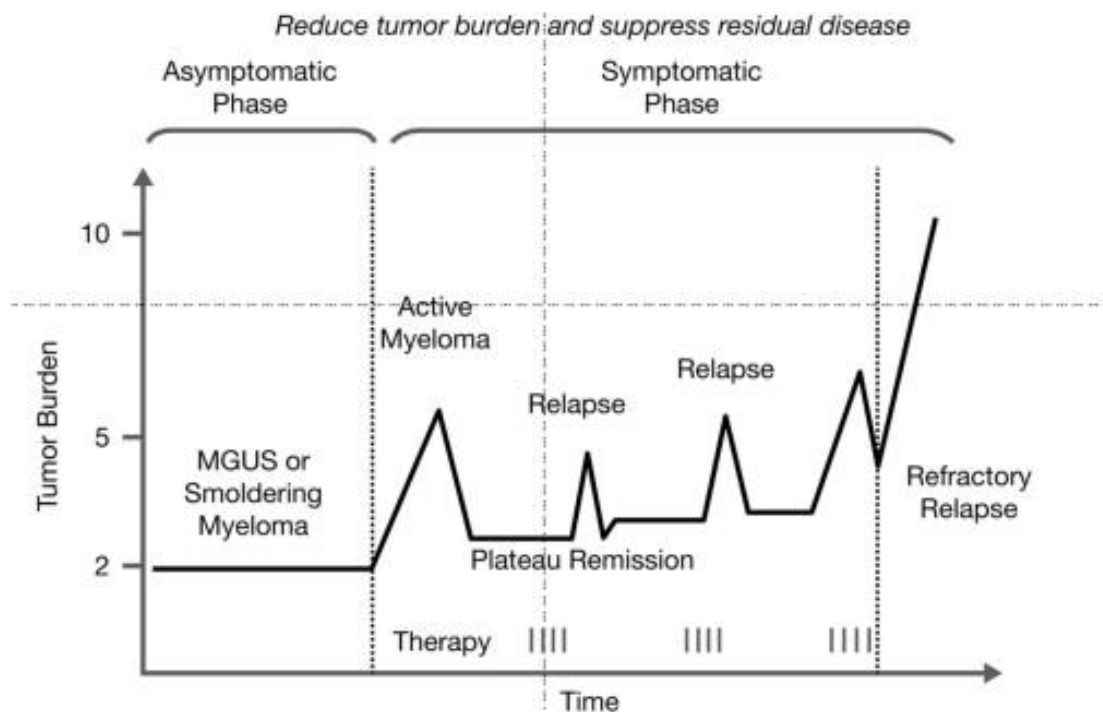


FIGURE 5. SCHEMA CARACTERISTIQUE DE LA REMISSION ET DE LA RECHUTE APRES UNE CHIMIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE DANS LE MYELOME MULTIPLE (26)

On peut remarquer sur cette figure, qu'à chaque rechute, les patients répondent de moins en moins bien aux traitements. Les périodes de rémission sont de plus en plus courtes et la survie globale est également de moins en moins bonne. C'est pourquoi il est important de donner au patient le meilleur traitement le plus tôt possible dans son parcours thérapeutique.

a. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée, également appelée MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) est une affection asymptomatique associée à un pic d'immunoglobuline monoclonale sérique mis en évidence chez 1% de la population de 50 ans et chez environ 10% de la population de plus de 80 ans. (27)

Le MGUS se définit par :

- Un pic d'immunoglobuline monoclonale sérique < à 30 g/L.
- Un myélogramme contenant < 10% de plasmocytes.
- Une protéinurie de Bence-Jones faible ou absente.
- Aucun signe clinique ni biologique de myélome multiple ou d'une lymphoprolifération maligne ; c'est-à-dire sans hypercalcémie, lésion osseuse ni insuffisance rénale et médullaire.

Au cours de l'électrophorèse des protéines sériques on observe une immunoglobuline monoclonale migrant sous la forme d'une bande étroite et homogène localisée dans la région gamma (γ).

L'isotype du pic monoclonal est IgG dans 75-85% des cas, IgA dans 10-15% et plus rarement de types IgM, IgD ou IgE. Dans 15 à 20% des cas, le myélome multiple est à chaînes légères, qui sont le plus souvent (> 60%) de type kappa (κ). (28)

La principale complication d'une MGUS est l'évolution vers une hémopathie lymphoïde, le plus souvent le myélome multiple. Le risque d'évolution d'une MGUS en myélome est stable et d'environ 1% par an. Certains facteurs sont associés à un risque de progression plus important vers un myélome multiple. On y retrouve notamment : le taux d'immunoglobuline, l'isotype de l'immunoglobuline, le pourcentage de plasmocytes médullaires, le ratio de chaînes légères libres sériques, l'immunophénotypage ainsi que l'étude cytogénétique des plasmocytes. (27,28)

b. Myélome dit indolent (SMM)

Le myélome multiple dit indolent, aussi appelé « smoldering multiple myeloma » ou SMM en anglais, est une prolifération plasmocytaire asymptomatique présentant un risque d'évolution vers un myélome multiple plus important que celui de le MGUS. (29)

Il est défini par la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 30 g/L et/ou d'une infiltration plasmocytaire médullaire supérieure ou égale à 10% mais toujours aucun signe clinique ni biologique du myélome multiple ou d'une hémopathie (absence de critère CRAB).

La probabilité de progression vers un myélome multiple actif ou une amylose primitive chez les patients atteints d'un SMM est de 51% au cours des 5 premières années. La majorité des SMM évoluera vers une maladie symptomatique et nécessitera un traitement puisque la probabilité cumulée de progression à 15 ans est de 73%. (30)

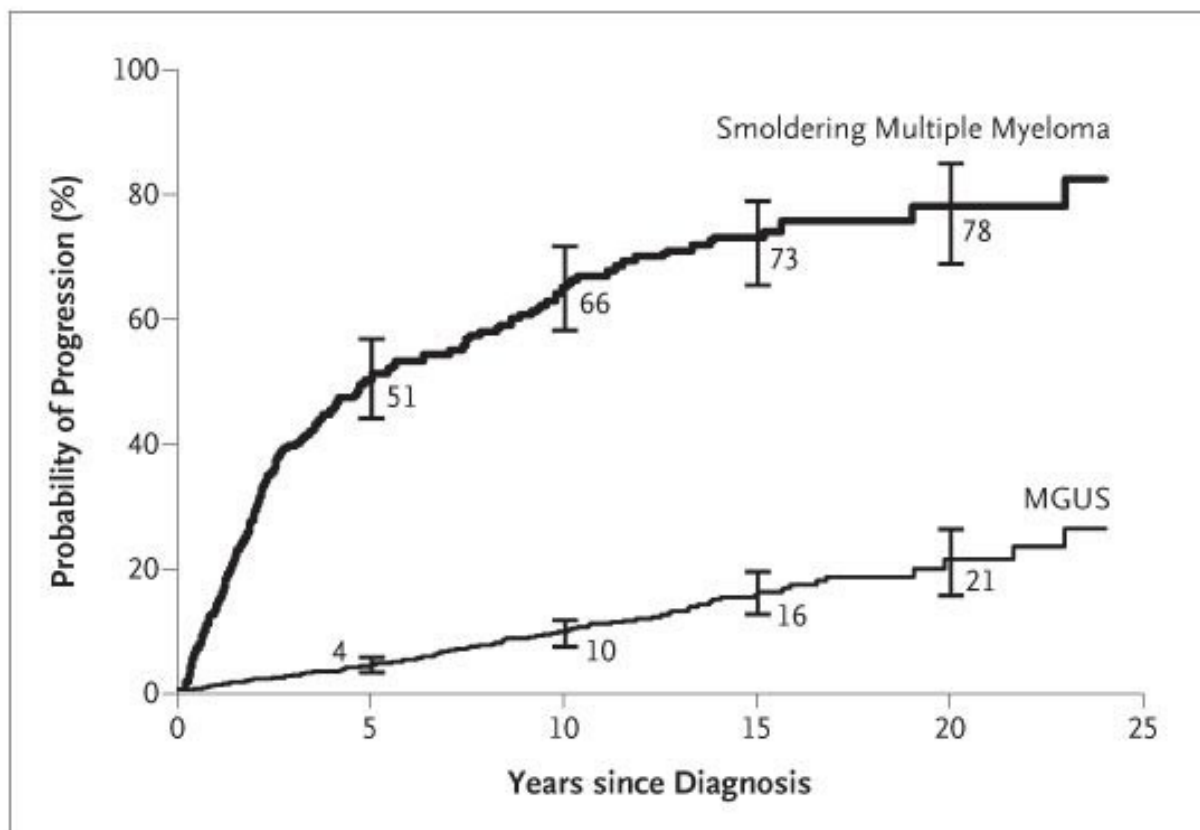


FIGURE 6. PROBABILITE DE PROGRESSION VERS UN MYELOME MULTIPLE ACTIF OU UNE AMYLOSE PRIMITIVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN MYELOME MULTIPLE LATENT OU D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE (MGUS) (30)

c. Myélome en rechute et réfractaire

Un myélome réfractaire est défini par une progression de la maladie dans les 60 jours après l'arrêt du dernier traitement ou par l'absence de réponse pendant le traitement primaire ou le traitement de sauvetage. Cette absence de réponse est définie soit par un échec à obtenir une réponse minimale soit par le développement d'une maladie évolutive pendant le traitement. (7)

On distingue deux catégories de myélome réfractaire :

- Le myélome en rechute et réfractaire (MMRR) qui est défini par une absence de réponse pendant le traitement de sauvetage ou une évolution dans les 60 jours suivant le dernier traitement chez les patients ayant obtenu une réponse minimale ou une meilleure réponse à un moment donné.
- Le myélome réfractaire primaire est défini par une absence de réponse chez les patients n'ayant jamais obtenu de réponse minimale ou une meilleure réponse avec un traitement.

Le myélome en rechute, quant à lui, est défini par un myélome ayant déjà été traité et qui progresse. Il nécessite l'initiation d'un traitement de sauvetage mais ne répond pas aux critères des catégories « myélome réfractaire primaire » ou « myélome en rechute et réfractaire ».

III. Bilan d'évaluation et pronostic

a. Classification de Durie et Salmon

La classification Durie Salmon est une classification historique. Elle est corrélée à la masse tumorale. Elle divise les myélomes en trois stades distincts (stade I, II, III) en fonction de leur quantité de protéine M produite, du nombre de lésions osseuses, du taux de calcium dans le sang et de la présence d'une insuffisance de production médullaire (hémoglobine et/ou plaquettes diminuées). Une atteinte de la fonction rénale ajoute une sous-classification telle que : A (pas d'atteinte rénale) ou B (atteinte rénale). Cette classification n'est aujourd'hui plus utilisée. (26)

b. Classification ISS (International Staging System)

À la suite de la classification de Durie et Salmon, de nouveaux scores pronostiques ont été mis en place. La classification International Staging System a été établie par l'IMWG en 2005 et elle se base sur 2 critères : le taux de β 2-microglobuline sérique et l'albuminémie. (31)

En fonction de ces critères, trois stades sont définis :

- Le stade ISS 1 est défini par un taux de β 2M < 3,5 mg/L et une albuminémie > 35 g/L.
- Le stade ISS 2 est défini par un taux de β 2M < 3,5 mg/L et une albuminémie < 35 g/L ou par un taux de β 2M compris entre 3,5 et 5,5 mg/L sans tenir compte de l'albuminémie.
- Le stade ISS 3 est défini par un taux de β 2M > 5,5 mg/L.

c. Classification R-ISS (Revised-ISS)

En 2016, l'IMWG a publié une version révisée du score ISS (R-ISS). Dorénavant, l'évaluation biologique pronostique comprend (32) :

- Le taux de β 2-microglobuline sérique.
- Le taux d'albuminémie.
- Le dosage sérique de lactate déshydrogénase qui est une enzyme présente dans presque toutes les cellules vivantes et qui joue un rôle dans le métabolisme cellulaire.
- Les caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes, analysés par la méthode FISH au moment du diagnostic initial : la délétion (17p) et les translocations (4;14) et (14;16).

d. Classification R2-ISS (Revised 2-ISS)

En 2022, à la suite d'une analyse réalisée auprès de 10 843 patients atteints de MMND (myélome multiple nouvellement diagnostiqué) inscrits dans 16 essais cliniques différents, la stadification ISS a été révisée une seconde fois. Elle permet maintenant une

meilleure stratification des patients atteints de MMND à risque intermédiaire, qui concernent environ 60% d'entre eux selon l'ISS. Dans la stadification, l'anomalie cytogénétique gain/amplification du chromosome 1q a été ajoutée. En effet, elle est identifiée comme étant une valeur à risque. (33)

Une valeur a été attribuée à chaque caractéristique de risque en fonction de son impact sur la survie sans progression tels que :

- Del(17p) : 1
- Lactate déshydrogénase élevée : 1
- t(4;14) : 1
- 1q+ : 0,5

Aboutissant ainsi à une stratification telle que :

- Stade I, faible risque : 0 point
- Stade II, faible-intermédiaire : 0,5-1 point
- Stade III, intermédiaire-élevé : 1,5-2,5 points
- Stade IV, élevé : 3-3,5 points

e. Les facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques ont évolué du fait de nouvelles molécules qui permettent de diminuer leur impact pronostique et du fait de l'évolution des technologies qui donne accès à un plus grand nombre de données. Le myélome multiple serait l'un des cancers pour lequel le plus de facteurs pronostiques ont été décrits. (34)

Les facteurs pronostiques sont notamment liés au patient, on y retrouve son âge et ses comorbidités. Ils sont également liés à la charge tumorale prenant en compte le taux de la β 2-microglobuline et de lactate déshydrogénase. Mais aussi des facteurs liés à la tumeur avec ses anomalies cytogénétiques et moléculaires qui porteraient le plus haut poids pronostique. Enfin, la réponse au traitement, comme dans tous les cancers, est un facteur pronostique majeur.

IV. Prise en charge

a. Principales classes thérapeutiques

Les traitements du myélome multiple ne cessent d'évoluer. L'impact initial provient de l'introduction de la thalidomide, du bortézomib et de la lénalidomide. Depuis, le carfilzomib, la pomalidomide, l'ixazomib, les anticorps monoclonaux ainsi que les nouvelles thérapies innovantes telles que les CAR-T cells et les bispécifiques ont été approuvées par les autorités de santé pour le traitement du myélome multiple récidivant et ont permis d'améliorer les résultats. De nombreuses combinaisons ont été développées. (35)

i. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux anti-CD38 sont les premiers traitements d'immunothérapie disponibles pour les patients atteints de myélome multiple. Les deux anticorps approuvés à ce jour sont le daratumumab et l'isatuximab. (36)

Les plasmocytes tumoraux expriment la molécule anti-CD38 à leur surface. Ces anticorps ont un effet anti-tumoral direct et indirect, via l'activation du complément, par le recrutement des cellules NK et des macrophages et par l'élimination des cellules pro-tumorales telles que les lymphocytes B et T régulateurs.

Ces molécules sont habituellement associées avec un inhibiteur du protéasome et/ou un immunomodulateur ainsi qu'un corticoïde tel que la dexaméthasone. Les anticorps monoclonaux ont un avantage très significatif en ce qui concerne le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

i. Anticorps conjugués

Dans la famille des anticorps conjugués on y retrouve le bélantamab mafodotin, anticorps humanisé ciblant l'agent de maturation des cellules B (BCMA). Cet anticorps est également conjugué à la monométhyl auristatine-F qui est un agent perturbateur des microtubules. (35)

ii. Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib sont des inhibiteurs du protéasome. Le protéasome joue un rôle central dans la dégradation des protéines endommagées. Toutes les cellules dépendent de l'activité du protéasome. Les cellules du myélome multiple sont particulièrement sensibles à son inhibition et cela va conduire à l'apoptose des plasmocytes malins. Une grande majorité des patients reçoivent un inhibiteur du protéasome associé à d'autres médicaments. La neuropathie périphérique est la préoccupation majeure du bortézomib. Elle peut survenir brusquement et être très douloureuse. La toxicité cardiaque est à surveiller en cas de traitement à base de carfilzomib. C'est pourquoi l'administration de ces molécules se réalise une seule fois par semaine. (37)

iii. Immunomodulateurs

La thalidomide, la lénalidomide et le pomalidomide sont des agents immunomodulateurs (IMiD). Les IMiDs se lient au cœblon et activent l'activité de la ligase E3, l'ubiquitination et la dégradation rapide de deux facteurs de transcription spécifiques des cellules B qui sont des protéines à doigt de zinc de la famille Ikaros (IKZF 1) et Aiolos (IKZF3). Ces molécules peuvent provoquer une cytotoxicité directe en induisant des dommages à l'ADN par le biais de radicaux libres. Elles ont aussi des effets anti-angiogéniques, immunomodulateurs et des effets sur un facteur de nécrose tumorale. (35)

iv. CELMoDs

Les CELMoDs (Cœblon E3 Ligase Modulatory Drugs) représentent une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du myélome multiple dont les molécules suivantes sont testées dans plusieurs essais cliniques en cours : l'iberdomide et le mezigdomide. Ces molécules s'inscrivent dans la continuité des agents immunomodulateurs, modulant le système immunitaire mais qui ont la capacité d'être efficaces chez les patients ayant développé une résistance aux immunomodulateurs au cours de leur(s) précédent(s) traitement(s). (38)

Ces nouvelles molécules ciblent le cerveau au sein des cellules myélomateuses ayant un impact sur la dégradation cellulaire. Elles se distinguent par leur capacité à surmonter la résistance pouvant survenir dans le cadre des immunomodulateurs grâce à une affinité de liaison très élevée pour cette molécule. Elles ont également un effet sur le protéasome ainsi que sur le complexe de ligases E3 du cerveau et dégradent de manière ciblée les protéines Ikaros et Aiolos jouant un rôle dans la physiopathologie du myélome multiple. Elles sont aussi plus grosses que les immunomodulateurs et peuvent entrer en synergie avec d'autres agents thérapeutiques tels que les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux.

v. CAR-t cells

L'idecabtagene vicleucel (ide-cel) et le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) sont des lymphocytes T modifiés génétiquement qui ciblent l'agent de maturation des cellules B (BCMA). Ce sont des produits appelés CAR-T cells, nouvellement approuvés dans les cas de rechute du myélome multiple. Un CAR-T cell, pour Chimérique Antigène Récepteur, est un traitement fabriqué à partir de lymphocytes T du patient modifiés génétiquement et réinjectés au patient en une seule injection. Ces cellules reconnaissent ensuite spécifiquement les cellules cancéreuses afin de les détruire. (35)

vi. Bispécifiques

Il existe un autre type innovant de médicament. Ce sont des anticorps bispécifiques qui produisent un effet immunothérapeutique en ciblant les lymphocytes T et les plasmocytes tumoraux. Le teclistamab et l'elranatamab ciblent d'un côté le récepteur BCMA présent sur les cellules myélomateuses et d'un autre côté le CD3 présent sur les cellules T. Le talquetamab est un autre anticorps bispécifique qui quant à lui se lie au récepteur GPRC5D présent sur les cellules myélomateuses et au CD3 présent sur les cellules T.

Le cévostamab est un autre anticorps bispécifique ciblant FcRH5xCD3 qui facilite la destruction des cellules myélomateuses à travers les lymphocytes T. Il est utilisé en monothérapie et en cas de rechute. (39)

vii. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes synthétiques sont utilisés dans le traitement du myélome multiple. La dexaméthasone, ou parfois la prednisone, sont associées à presque la totalité des médicaments, au moins au cours des phases initiales de traitements. (20)

Les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils peuvent diminuer la réponse immunitaire. (40)

b. Intensification thérapeutique avec support des cellules souches hématopoïétiques autologues

L'intensification thérapeutique avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues permet d'obtenir une réponse profonde, une survie sans progression plus longue et une amélioration de la survie globale. Les patients éligibles à une autogreffe sont des patients ayant 65 ans ou moins selon les critères de l'IMWG. (41)

Au cours de l'induction, l'objectif est de réduire le nombre de cellules malades dans la moelle osseuse. La quadruplet utilisée est Dara-VTd, correspondant au daratumumab (anticorps anti-CD38), au bortézomib (inhibiteur du protéasome), à la thalidomide (immunomodulateur) et à la dexaméthasone (glucocorticoïde), pendant 4 à 6 cycles. (41)

La deuxième étape du traitement est l'intensification thérapeutique. Elle dure quelques jours et elle correspond au recueil des cellules souches réalisé par leucaphérèse puis à l'intensification qui correspond à l'administration d'une chimiothérapie intensive (melphalan). Le melphalan (agent alkylant) à haute dose détruit les plasmocytes tumoraux mais également les cellules souches hématopoïétiques contenues dans la moelle, provoquant une aplasie. Un isolement protecteur est réalisé pour éviter tout risque d'infection pendant 2 à 3 semaines. L'autogreffe nécessite la congélation de cellules souches hématopoïétiques recueillies chez le patient afin de maintenir leur viabilité jusqu'à la chimiothérapie. Pour stimuler la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques il existe 3 possibilités : à l'aide d'injections sous-cutanées de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF pour Granulocyte-Colony Stimulating Factor), à l'aide de cyclophosphamide à haute dose suivi d'une injection granulocytaire ou à l'aide du plerixafor. Le plerixafor est indiqué en association avec le G-CSF pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique. Cela permet

de fournir une rémission significative à la fois longue et profonde et qui permet de prolonger la survie. (20,42)

La troisième phase de consolidation permet d'améliorer la réponse tout en limitant la toxicité. Le traitement est généralement le même qu'au cours de l'induction, il dure environ 2 cycles et il permet de détruire toutes les cellules tumorales restantes et traiter la maladie de manière profonde. Le greffon prélevé est réinjecté à ce moment par perfusion intraveineuse. (43)

L'étape terminale est l'entretien aussi appelée maintenance, elle permet d'approfondir la réponse, de prévenir la progression de la maladie et de prolonger la survie globale. Un traitement médicamenteux, le plus souvent lénalidomide, est administré à long terme (environ 2 à 3 ans) et généralement à faible dose. (20)

c. Radiothérapie et chirurgie

L'utilisation de la radiothérapie peut avoir lieu à visée antalgique dans des cas spécifiques lorsque les douleurs osseuses sont résistantes aux morphiniques. (20)

Dans les rares cas d'urgences, la chirurgie peut aussi être nécessaire. La réalisation d'une laminectomie est pratiquée en cas de compression médullaire, cette intervention est effectuée sur la colonne vertébrale et permet de retirer une partie spécifique de l'os appelée lame vertébrale. Les techniques de cimentoplastie (vertébroplastie et cyphoplastie) sont utilisées à des fins antalgiques et de consolidation en cas de risque fracturaire important. Ces techniques correspondent en l'injection d'un ciment au sein d'une vertèbre fragilisée ou fracturée pour la consolider et la restaurer afin de diminuer les douleurs. (20)

d. Objectifs thérapeutiques et évaluation de la réponse au traitement

La réponse au traitement est régulièrement évaluée à l'aide d'analyses de sang et éventuellement d'analyses urinaires. L'électrophorèse des protéines permet de surveiller le taux du pic monoclonal, l'évaluation de la réponse au traitement du myélome repose essentiellement sur le suivi de ce composant. Si le myélome est à chaînes

légères, le dosage des chaînes légères libres est suivi. Un myélogramme est aussi parfois réalisé. (43)

La définition de la réponse clinique a été établie par l'IMWG à travers plusieurs critères standards qui permettent d'établir plusieurs types de réponses :

- Une réponse complète : immunofixation sérique et urinaire négatives, disparition des plasmocytomes des tissus mous, plasmocytose médullaire < 5%.
- Une réponse complète stringente : réponse complète associée à un ratio κ/λ normal.
- Une très bonne réponse partielle : protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines en immunofixation mais pas à l'électrophorèse ou une réduction d'au moins 90% de la protéine M sérique et urinaire < 100 mg/24h.
- Une réponse partielle : réduction d'au moins 50% de la protéine M sérique et une réduction d'au moins 90% ou < 200 mg/24h de la protéine M urinaire. (5)

L'évaluation de la réponse au traitement se caractérise par plusieurs termes. Lorsque le pic monoclonal n'est plus détectable, on parle de réponse complète (RC) ou de rémission. Lorsque le pic a diminué d'au moins 50%, on parle de réponse partielle. L'absence de réponse, observée quand la variation du pic est inférieure à 25%, est qualifiée par une maladie stable et la maladie en progression correspond à l'augmentation du pic d'au moins 25%.

Le critère de négativité de la MRD (Maladie Résiduelle Minimale ou Measurable Residual Disease en anglais) permet également de suivre la réponse au traitement, il est mesurable avec des techniques de séquençage. La MRD, correspond à la détection et à la quantification du nombre de cellules tumorales résiduelles dans un échantillon de moelle ou dans le sang. Elle permet d'évaluer la réponse au traitement du patient. L'évolution de la MRD permet en effet de suivre avec une grande sensibilité la profondeur de la réponse chez les patients atteints de myélome multiple. (44)

Il est maintenant possible d'identifier les patients qui progresseront prochainement parmi ceux en réponse complète conventionnelle. La MRD permet de distinguer deux groupes de patients : ceux avec une MRD négative (indétectable) et ceux avec une MRD positive. Cette distinction permet d'établir un pronostic sur la survie sans progression et sur la survie globale du patient.

De plus, ce critère est établi chez tous les sous-groupes de patients porteurs d'un myélome multiple, que ce soit chez les sujets jeunes ou âgés, au moment du diagnostic ou lors de la rechute, chez les patients à risque génétique standard et chez les patients à haut risque cytogénétique.

e. Recommandations de traitements

i. Traitements de 1^{ère} ligne

Les patients atteints de myélome multiple indolent n'ont pas besoin d'instaurer un traitement immédiatement, en dehors des essais cliniques réservés aux SMM de haut risque. (45)

Les patients nouvellement diagnostiqués sans comorbidité sont habituellement traités avec un traitement à haute dose et une autogreffe. L'autogreffe est pratiquée chez les sujets jeunes (environ moins de 65 ans). Pour les patients inéligibles à l'autogreffe, plusieurs associations de molécules existent. Ces associations évoluent sans cesse encore aujourd'hui.

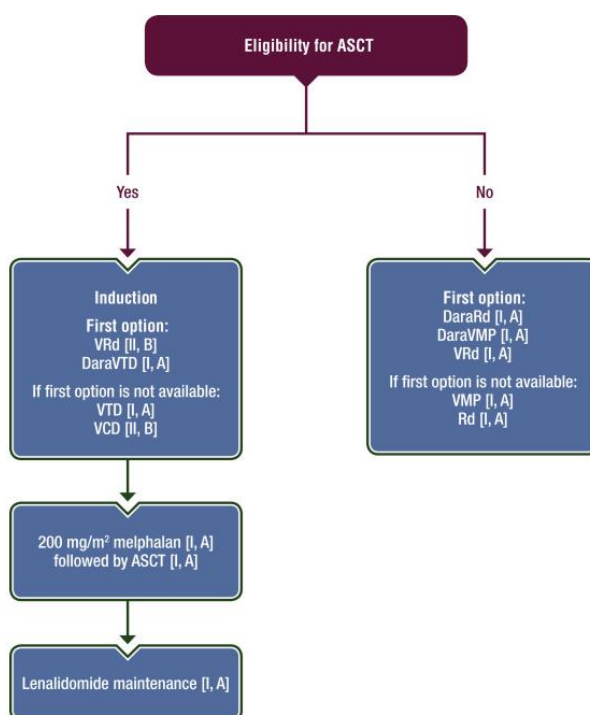


FIGURE 7. RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DU MYELOME MULTIPLE (45)

ASCT = autogreffe de cellules souches, DaraRd = daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone, DaraVMP = daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone, DaraVTD = daratumumab/bortézomib/thalidomide/dexaméthasone, MM = myélome multiple, Rd = lénalidomide/dexaméthasone, VCD = bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone, VMP = bortézomib/melphalan/prednisone, VRd = bortézomib/lénalidomide/dexaméthasone, VTD = bortézomib/thalidomide/dexaméthasone.

1. Patients éligibles à une autogreffe de CSH

Les patients nouvellement diagnostiqués, en forme, sans comorbidité et âgés de < 65 ans sont éligibles à une autogreffe de cellules souches avec un traitement à haute dose. La rechute précoce après l'autogreffe a été reconnue comme un facteur de risque indépendant de résistance aux traitements de secours et de survie globale plus courte. (46)

Depuis 2014, les patients sont traités avec environ 3 à 4 cycles de traitement. Les régimes recommandés chez les patients éligibles à une autogreffe sont VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) ou Dara-VTd (daratumumab, bortézomib, thalidomide, dexaméthasone).

La quadruplet à base d'anticorps monoclonal, d'un inhibiteur du protéasome, d'un immunomodulateur et de la dexaméthasone serait la prochaine norme du schéma d'induction. Des études évaluant l'efficacité de l'association VRd avec un anticorps monoclonal tel que daratumumab chez les patients éligibles à l'autogreffe (étude PERSEUS) ont démontré leur efficacité. L'isatuximab, autre anticorps monoclonal anti-CD38 montre aussi son efficacité dans le MMND chez les patients éligibles (GMMG-HD7). (35,47–50)

2. Patients non éligibles à une autogreffe de CSH

Un tiers des patients atteints de myélome multiple ont plus de 75 ans au moment du diagnostic et au moins 30% sont dits « fragiles ». (45)

La fragilité est un terme fonctionnel qui fait référence à un déclin de la fonction physiologique, entraînant une dépendance, une vulnérabilité aux facteurs de stress et un

risque élevé de problèmes de santé (troubles métaboliques, infections, cancer) entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. (51)

En 2019, les associations VMP (bortézomib, melphalan, prednisolone) et Rd (lénalidomide, dexaméthasone) étaient les normes de traitement pour les patients en 1^{ère} ligne inéligibles à une ASCT. L'ajout de l'anticorps monoclonal daratumumab à ces associations a créé deux nouvelles normes de soins : DaraVMP (ALCYONE) et DaraRd (MAIA). D'autres traitements sont approuvés et comprennent la bendamustine (agent alkylant) dans leurs associations. (45)

Dernièrement, on observe de nouvelles associations à base de VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) +/- un anticorps monoclonal anti-CD38 : CEPHEUS avec le daratumumab et IMROZ avec l'isatuximab. L'étude IMROZ publiée en 2024, sur une population de patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à l'autogreffe, suggère des résultats très prometteurs. (52)

ii. Traitements de 1^{ère} rechute

Parmi les patients ayant reçu une induction de 1^{ère} ligne avec une association à base de bortézomib suivie d'une ASCT, une ASCT de rattrapage peut être une option. Chez les patients pour qui l'ASCT n'avait pas été possible, le traitement de 2^{ème} ligne doit inclure un schéma à base de Rd, soit :

- KRd : carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone.
- DaraRd : daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone.
- IRd : ixazomib, lénalidomide, dexaméthasone.

Il faut distinguer les patients réfractaires au lénalidomide de ceux qui ne le sont pas. Chez les lénalidomides sensibles, les associations DaraRd, KRd ou IRd sont recommandées. Pour les lénalidomide réfractaires, ce sont les associations IsaKd ou DKd. (45)

Mais l'approbation des schémas thérapeutiques à base de daratumumab (DaraVTD, DaraVMP, DaraRd) et de VRd en tant que traitements de 1^{ère} intention, rendent le traitement de la 2^{ème} ligne et des lignes supérieures très difficile. Il n'existe pas, ou peu, de données sur l'efficacité du retraitement par un anticorps monoclonal anti-CD38 chez les patients atteints de myélome multiple.

Chez les patients exposés ou réfractaires au bortézomib et au lénalidomide et qui n'ont pas reçu d'anticorps monoclonaux, DaraKd ou IsaKd sont des options appropriées.

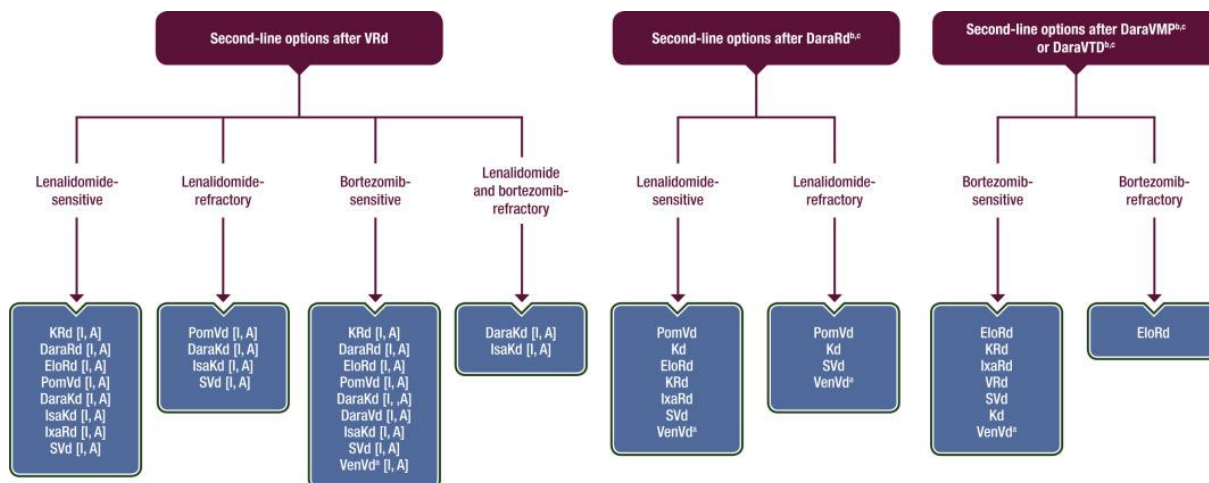


FIGURE 8. OPTIONS DE SECONDE LIGNE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE QUI ONT REÇU DES TRAITEMENTS A BASE DE TRIPLET VRD ET DU DARATUMUMAB. (45)

iii. Traitements de 2^{ème} rechute et plus

Le traitement des patients ayant reçu deux lignes de traitement antérieures devient difficile. Une étude a révélé que les patients réfractaires à deux IP, deux IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 ont une survie globale médiane de 5,6 mois seulement. (45)

Pour les patients ayant échoués à au moins deux lignes de traitements, exposés ou réfractaires au lénalidomide et à un inhibiteur du protéasome, DaraPd ou IsaPd sont des options appropriées.

Pour les patients réfractaires à trois classes thérapeutiques, la thérapie à base de selinexor, inhibiteur sélectif du transport nucléo-cytoplasmique inhibant l'exportine 1 (XPO1) protéine d'export nucléaire, est envisageable. Le belantamab mafodotin peut aussi être une option appropriée.

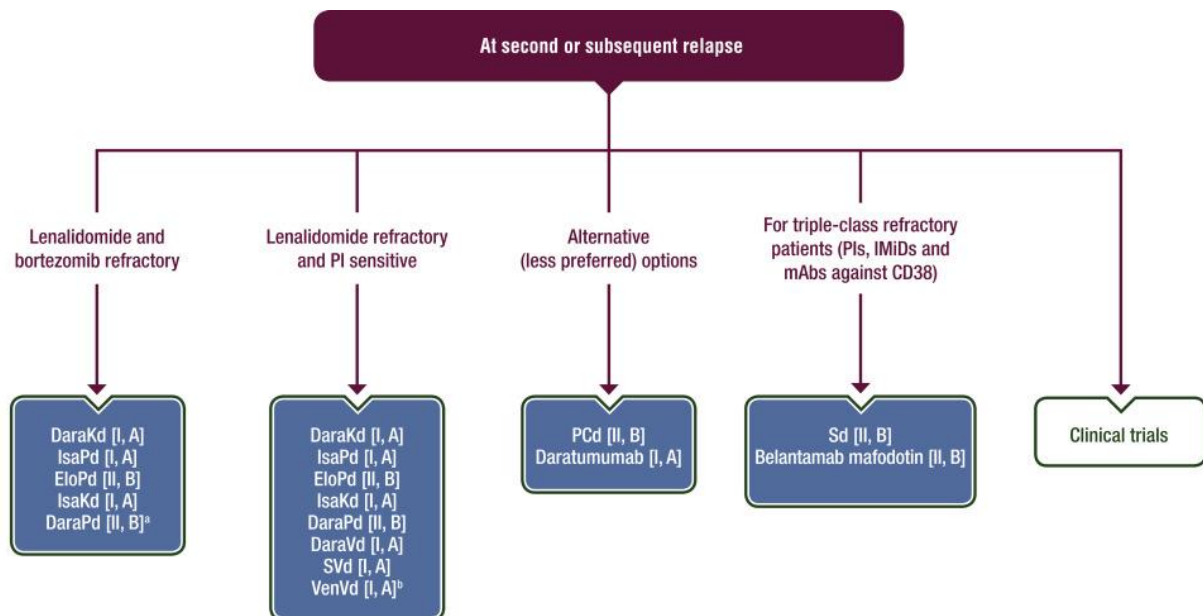


FIGURE 9. RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE QUI REÇOIVENT UNE TROISIEME LIGNE DE THERAPIE OU PLUS (45)

Partie 2 : Anomalies hauts risques cytogénétiques dans le myélome multiple : état des connaissances, évaluation et stratification

Le myélome multiple est considéré comme une maladie unique mais il s'agit en réalité d'un ensemble de pathologies plasmocytaires cytogénétiquement distinctes. (35)

Les anomalies chromosomiques peuvent toucher n'importe quel chromosome et peuvent affecter le nombre de chromosomes mais aussi leur structure. Dans le cas d'une anomalie structurale, une portion du chromosome peut être modifiée de différentes manières : elle peut s'attacher de manière anormale à un autre chromosome (translocation), disparaître complètement (délétion) ou encore se retrouver en plusieurs exemplaires (duplication).

Des études montrent que dans le myélome multiple, on retrouve plus de 400 mutations par patient et les gènes fréquemment mutés comprennent des gènes des chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline ainsi que les gènes NRAS, KRAS et BRAF.

Les trisomies et les translocations impliquant le locus de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) sont considérées comme des anomalies cytogénétiques primaires et se produisent au cours de la mise en place de la MGUS.

D'autres anomalies sont appelées secondaires car elles apparaissent au cours de l'évolution du myélome multiple. Elles sont représentées notamment par le gain (1q), les délétions (17p), (1p) et (13) ainsi que les translocations secondaires impliquant la protéine MYC.

I. Etat des connaissances des anomalies cytogénétiques dans le cadre du myélome multiple

Le myélome multiple est une maladie complexe et hétérogène d'un patient à l'autre car de nombreuses anomalies génétiques et moléculaires différentes ont été observées. Il existe cependant un second niveau d'hétérogénéité intra-tumoral car au sein d'un même patient il existe des sous-clones, définis par différentes anomalies cytogénétiques, qui tendent à évoluer chez le patient. Ces sous-clones sont minoritaires au

départ et peuvent être sélectionnés via des mécanismes tels que la pression thérapeutique et le microenvironnement, ils pourraient être responsables de rechutes successives. (34)

L'analyse cytogénétique et moléculaire des plasmocytes de MGUS révèle la présence presque constante d'anomalies chromosomiques communes à celles observées dans le myélome multiple. Il s'agit de multiples trisomies des chromosomes impairs et des translocations impliquant le locus IGH dans la région 14q32.

Aujourd'hui, 15% à 25% des patients nouvellement diagnostiqués sont considérés à haut risque cytogénétique et leur espérance de vie ne dépasse pas les 3 ans. Les anomalies cytogénétiques sont devenues des facteurs pronostiques majeurs qui peuvent être synonymes de mauvais pronostic. Elles peuvent influencer l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. (2,8)

C'est pourquoi, l'identification et l'interprétation de ces anomalies génétiques sont importantes. Deux types de myélomes multiples intramédullaires ont été distingués : les myélomes dits hyperdiploïdes et les myélomes dits non hyperdiploïdes. L'hyperdiploïdie est caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs chromosomes en plus du nombre normal diploïde de chromosomes. La trisomie est un exemple d'hyperdiploïdie. (8,35)

Dans l'ensemble, les myélomes non hyperdiploïdes sont associés à une maladie plus agressive, sauf quand cela concerne les anomalies cytogénétiques t(11;14)(q13;q32). Il existe de fortes associations entre les myélomes non hyperdiploïdes, les délétions du chromosome 13 et les translocations de chaînes lourdes d'immunoglobulines. (53)

La figure suivante présente l'ensemble des anomalies génétiques conduisant à l'évolution et à la progression du myélome multiple pouvant être classées en trois types : (54)

- Les translocations chromosomiques.
- Les anomalies du nombre de copies (CNA).
- Les mutations ponctuelles.

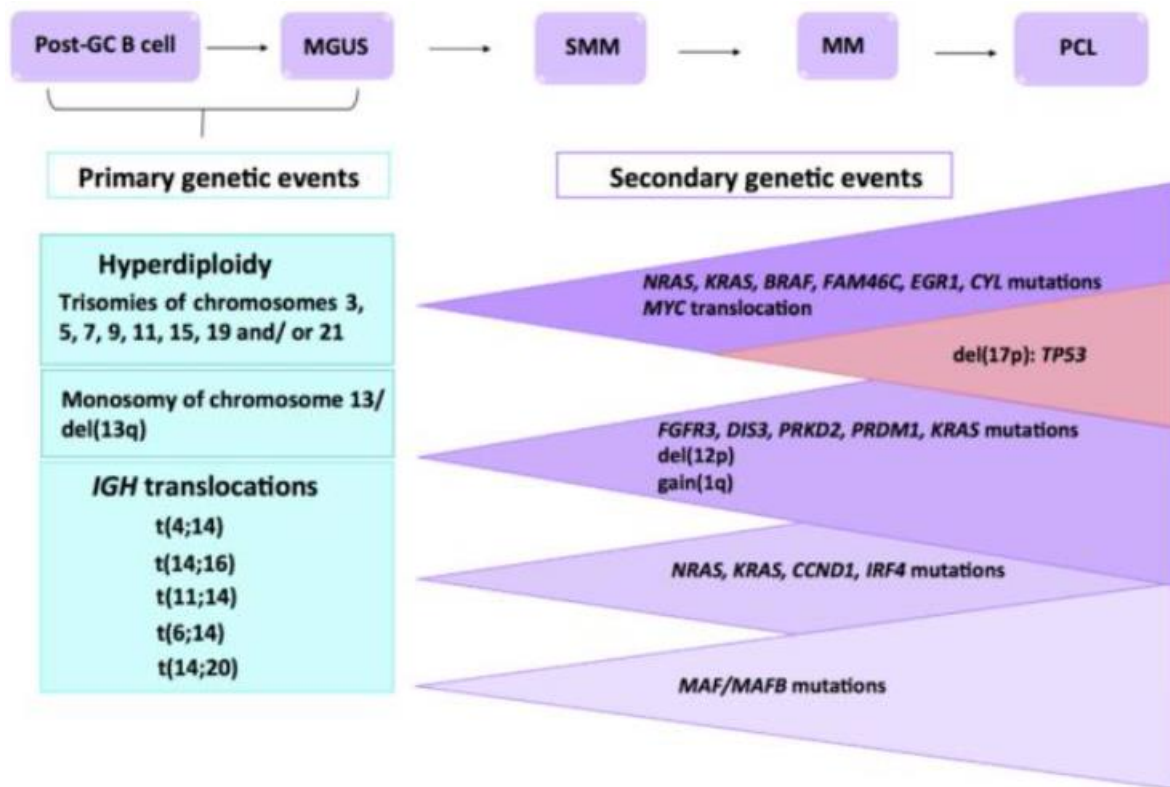


FIGURE 10. PATHOGENESE MOLECULAIRE EN PLUSIEURS ETAPES DU MYELOME MULTIPLE (MM) ÉVENEMENTS GENETIQUES PRIMAIRES ET SECONDAIRES IMPLIQUES DANS LA TRANSFORMATION ET LA PROGRESSION DU MM A PARTIR DES ENTITES PRECURSEURS DE LA MALADIE, TELS QUE LA MGUS ET LE SMM VERS LE MM, ET FINALEMENT VERS LE MYELOME EXTRAMEDULLAIRE/LEUCEMIE A PLASMOCYTES. ADAPTE DE CHESI M ET AL. ET MANIER S ET AL. (54)

a. Les translocations 14q32

Les anomalies touchant la région chromosomique 14q32 sous forme de translocation sont les deuxièmes anomalies les plus fréquentes, elles touchent 45 à 50% des patients. Elles impliquent le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH, en 14q32) qui est transloqué, transféré, vers divers autres gènes (oncogènes) dont l'expression est amplifiée sous l'influence du puissant amplificateur IGH. (55)

i. Translocation (11;14)

Parmi les translocations, la plus fréquente est la t(11;14) retrouvée chez 20% des patients. Elle agit dans la région 11q13 sur le gène CCND1 et conduit à une surexpression de la cycline D1. Les cyclines sont des régulateurs des CDK (Kinase Dépendante des Cyclines) et elles contribuent à la coordination temporelle des événements du cycle de division cellulaire. La modification de ces gènes induit une modification de la progression du cycle cellulaire pouvant contribuer à la tumorigenèse. (34)

Cette translocation survient à un taux élevé chez les patients atteints de leucémie plasmocytaire (40%) et d'amylose à chaînes légères (50%). Ces patients ont des niveaux élevés de la protéine anti-apoptotique BCL2.

Cette translocation ne possède pas de mauvaise valeur pronostique établie aujourd'hui mais il est intéressant de la détecter en raison de sa sensibilité aux inhibiteurs de BCL2 comme le vénétoclax. (55)

ii. Translocation (14;16)

La translocation (14;16) est retrouvée dans moins de 5% des myélomes. Elle provoque une augmentation de l'expression d'un oncogène de la famille c-MAF, locus oncogène du fibrosarcome c-musculo-aponévrotique dont la transcription peut être régulée par la voie MEK-ERK. (34,56)

Les patients atteints de cette anomalie seraient plus à risque d'avoir une insuffisance rénale cependant dans une cohorte qui étudie cette anomalie sur des patients MMND (non inclus dans les essais cliniques), les patients n'ont pas développé significativement plus d'insuffisance rénale que les autres. (57)

Cette translocation est souvent retrouvée associée à d'autres anomalies cytogénétiques à haut risque telles que la délétion 17p, la mutation TP53 et le gain/amplification 1q. Elle aggrave le pronostic et peut conduire à une maladie agressive.

iii. Translocation (14;20)

La translocation (14;20) est rarement observée car elle retrouvée chez moins de 1% des MMND. Elle provoque une augmentation d'expression d'un oncogène de la famille MAFB. Sa présence dans les MGUS et SMM longtemps indolents suggère que d'autres anomalies additionnelles seraient responsables d'un mauvais pronostic avec la translocation (14;20). (56)

iv. Translocation (4;14)

La translocation (4;14) est retrouvée dans environ 15% des myélomes multiples et elle est spécifique de cette maladie. Elle est responsable de la surexpression de plusieurs gènes par juxtaposition avec des enhancers du gène IGH : (34,55,56)

- FGFR3 : récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes, à activité tyrosine kinase. Il est transloqué sur le chromosome 14 où il est surexprimé dans environ 70% des cas par les enhancers.
- MMSET, également connu sous le nom de NSD2 ou encore de WHSC1 : protéine 2 du domaine SET de liaison au récepteur nucléaire, qui possède une activité catalytique d'histone méthyltransférase. Ce gène reste sur le chromosome 4 et va fusionner avec l'enhancer du gène IGH pour conduire à la formation de transcrits de fusion IGH-MMSET. Les patients t(4;14) rechutent fréquemment après des traitements à base d'agents induisant des dommages à l'ADN ce qui suggère que MMSET pourrait jouer un rôle dans la réparation de l'ADN et semblerait être la cible principale de cette translocation puisque il est constamment surexprimé au cours de la t(4;14).

Le nom « WHSC1 » provient du fait que ce gène est aussi le gène candidat 1 du syndrome de Wolf-Hirschhorn, syndrome malformatif associé à une délétion du bras court distal du chromosome 4.

Environ 30% de la translocation (4;14) est déséquilibrée avec la perte du dérivé 14 et donc la perte de l'expression de FGFR3. La valeur pronostique de cette anomalie est défavorable mais d'autres éléments sont à prendre en compte : la délétion 1p32 et la trisomie 21 peuvent aggraver la valeur pronostique alors que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser.

v. Translocation (6;14)

La translocation (6;14) est faiblement observée, dans 1 à 4% des MMND, et implique le gène CCND3 (cycline D3) qui serait dérégulé et conduirait à l'inactivation de RB1 (RB Transcriptional Corepressor 1). RB1 a un impact dans la progression du cycle cellulaire, en effet lorsque le gène est inactivé la croissance cellulaire n'est plus contrôlée et amène à une prolifération cellulaire. Sa valeur pronostique reste difficile à estimer en raison de sa faible fréquence mais semblerait être de risque standard car la SG médiane est de 7 à 10 ans. (34,55)

b. Les délétions

La perte de 1p est un évènement cytogénétique secondaire avec un impact pronostique négatif, survenant dans environ 11% des MMND. Trois régions principales sont impactées : (55)

- 1p12 : gènes TENT5C, FAM46C.
- 1p22.1 : gène RPL5.
- 1p32.3 : gènes CDKN2C et FAF1.

La délétion du bras court du chromosome 17 (del17p13) est retrouvée dans environ 7-8% des myélomes. Il s'agit du facteur cytogénétique pronostique le plus puissant dans le cadre du myélome multiple. Malgré tout elle continue aujourd'hui à faire débat. La SG médiane est de 2 à 3 ans, quel que soit le traitement associé. Sa cible moléculaire serait le gène suppresseur de tumeur TP53 qui est contenu dans la région délétée minimale. Pourtant on retrouve chez seulement 30% des patients une mutation sur l'allèle TP53, à l'inverse des tumeurs solides. (58)

TP53, obtenue par un gène suppresseur de tumeur, est l'une des altérations la plus fréquente dans les cancers humains, elle peut être héréditaire mais est le plus souvent acquise. La protéine a un rôle antiprolifératif au cours de la sénescence mais aussi en réponse à différents stress. Elle coordonne et active les fonctions globales telles que l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN en activant ou réprimant la transcription de gènes. La plupart de ces mutations sont ponctuelles, faux-sens et sont des substitutions d'une base réparties dans toute la séquence codante, principalement sur des régions codant des domaines de liaison à l'ADN. (59)

c. Les anomalies du chromosome 13

L'anomalie du chromosome 13, plus exactement la délétion ou la monosomie, est observée chez 45 à 50% des patients. La région génétique impliquée est étendue et n'est pas liée à une anomalie moléculaire particulière. Elle représente la première anomalie à avoir été identifiée comme associée à une médiane de survie plus courte même s'il a été démontrée que son mauvais impact pronostique est en fait lié à une association fréquente avec la t(4;14) et la del (17p). (34)

d. Les anomalies du chromosome 1

L'une des anomalies présente sur le chromosome 1 correspond à un gain situé au niveau 1q21. Elle est retrouvée chez environ 35% des MMND, 50 à 80% des myélomes multiples en rechute et réfractaires et chez environ 70% des patients atteints de leucémie plasmocytaire primitive. (55)

Cette anomalie non spécifique au myélome multiple peut impliquer plusieurs candidats oncogènes. Des études suggèrent que le nombre de copies 1q aurait aussi un rôle car les patients avec un risque plus élevé que les autres seraient ceux ayant plus de trois copies 1q. (34)

Ce gain est le résultat d'une instabilité chromosomique dans la région de l'hétérochromatique (1q21) qui peut entraîner plusieurs conséquences :

- Une trisomie dans le bras long du chromosome 1q.
- Un isochromosome 1q.
- Une translocation.
- Une duplication.

Plus de 500 gènes sont situés dans la région 1q21. Parmi eux, se trouvent le gène CKS1B dont la surexpression favorise la prolifération des cellules myélomateuses et le gène PSMD4 qui est associé au maintien de l'homéostasie cellulaire. (55)

Lorsqu'on retrouve dans plus de 10% des cellules au moins 4 copies de gène, on parle d'amplification génétique. L'impact pronostique de cette aberration génétique dans la région 1q21 est aggravé par rapport à la duplication.

Également, la perte de 1p a récemment été étudiée. Trois régions sont impactées : 1p12 qui contient les gènes *TENT5C*, *FAM46C* ; 1p22.1 avec le gène *RPL5* ; 1p32.3 avec les gènes *CDKN2C* et *FAF1*. Les pertes de *CDKN2C* et de *FAF1* induisent respectivement une prolifération cellulaire et un effet antiapoptotique. Les délétions sont souvent assez larges et induisent en ce sens une perte de plusieurs de ces régions, elles englobent souvent les régions 1p12, 1p32.3 et 1p22.1.

Une récente étude, a démontré chez des patients atteints de t(14;16) un taux important de délétion 1p32 y compris une délétion biallélique. Parmi la perte de 1p, seule celle concernant la région 1p32 a été identifiée comme étant à haut risque. De plus, la délétion biallélique de 1p32 aggrave considérablement le pronostic par rapport à une perte monoallélique (SG médiane de 25 mois contre 60 mois). (57)

e. L'hyperdiploïdie

L'hyperdiploïdie est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente puisqu'elle est présente chez 55% des patients. Les trisomies observées touchent particulièrement les chromosomes impairs tels que les 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21. Cela pourrait s'expliquer par le fait « d'échec mitotique catastrophique unique ». (34)

Seules certaines trisomies, notamment les trisomies 3 et 5, auraient un impact favorable sur la survie globale alors qu'à l'inverse, la trisomie 21 serait associée à un mauvais pronostic. (34)

f. Les anomalies de MYC

Les translocations et amplifications touchant *MYC* représentent une caractéristique courante du myélome multiple, retrouvées dans 15% des MMND et jusqu'à 47% des myélomes multiples avancés. *MYC* est un proto-oncogène surexprimé dans certains cancers en stimulant la prolifération des cellules. L'augmentation du niveau d'expression de *MYC* est due à la juxtaposition d'un super-amplificateur IG (*IGH*, *IGK* ou *IGL*) adjacent à *MYC* ou à un réarrangement télomérique. (55)

Plus de 8 gènes impactés sont décrits, les plus fréquents étant : *NSMCE2/TRIB1*, *TXNDC5*, *FAM46C*, *SNX5*, *NBEA*.

Ces anomalies MYC sont l'évènement le plus important qui favorise la progression du myélome multiple et sont associés à une charge tumorale élevée. Néanmoins, une étude réalisée par le groupe IFM n'a pas montré d'association significative entre les anomalies MYC et la diminution de la survie chez ces patients.

Aujourd'hui, MYC serait un marqueur de la progression du myélome et seul le sous-ensemble transloqué IGL/MYC serait de mauvais pronostic

g. Chromothripsie

La chromothripsie est observée chez environ 23% des MMND et implique un éclatement chromosomique et un réassemblage aléatoire. Cela conduit à une altération du nombre de copies et à un regroupement localisé de points de rupture. Ce phénomène semble associé à une augmentation du risque de progression et présente une valeur pronostique défavorable. Il implique en particulier les chromosomes 1, 11 et 14 et il est rarement acquis à la rechute mais plutôt au début de la physiopathologie du myélome. Une approche d'analyse de signature utilisant la variation du nombre de copies (CNV) pourrait fournir une estimation précise de la chromothripsie. (55,60)

La chromothripsie peut survenir tôt dans le développement du myélome multiple et rester stable au fil du temps. Elle est associée à d'autres caractéristiques moléculaires considérées comme à haut risque pour le myélome multiple, notamment avec une activité mutationnelle élevée de l'APOBEC, l'inactivation de TP53 et les translocations de NSD2 et de MAF.

La signature APOBEC est une empreinte d'ADN retrouvée dans les cancers, caractérisée par un type particulier de substitutions de paires de bases qui désaminent préférentiellement les bases azotées cytosines si une thymine les précède (TpC). (61)

II. Diagnostic

a. FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

Cette technique appelée FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), est réalisée à l'aide de plasmocytes triés par immuno-magnétisme basé sur l'expression du marqueur CD138. (62)

L'hybridation in situ est basée sur la liaison (hybridation) d'acides nucléiques qui sont complémentaires à l'ADN cible fixé et dénaturé sur des chromosomes en métaphase, des noyaux en interphase ou des fibres d'ADN. Ces acides nucléiques sont marqués par fluorescence et forment la sonde. Pendant l'hybridation, la sonde pénètre dans la séquence d'acide nucléique cible et effectue des recombinaisons avec les acides nucléiques complémentaires qui forment des duplex d'ADN. Le matériau de la sonde non liée est ensuite lavé afin que le signal de fluorescence puisse être détecté.

b. SNP-array (Single Nucleotide Polymorphisme)

La technique SNP-array ou Single Nucleotide Polymorphisme (polymorphisme nucléotidique unique) nécessite également un tri des plasmocytes. Elle analyse plusieurs centaines de milliers de marqueurs répartis sur l'ensemble du génome et permet de détecter et d'identifier toutes les variations de nombre de copies. Cependant elle ne permet pas de détecter les translocations. La puce SNP est un type de puce à ADN qui converge entre l'hybridation de l'ADN, la microscopie à fluorescence et la capture de l'ADN sur une surface solide. (34)

c. NGS

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est utilisé pour séquencer les génomes à grande vitesse et à très faible coût. Il permet l'analyse simultanée, avec une grande sensibilité, de plusieurs loci et d'échantillons génétiques différents. Cette nouvelle technique génère de manière aléatoire de grandes quantités de fragments d'ADN par coupures aléatoires en suivant l'ajout de nucléotides marqués au cours de la copie de la chaîne d'ADN parallèle. 3 étapes successives permettent ce séquençage (63) :

- La préparation de la librairie via une fragmentation aléatoire de l'ADN suivie de la liaison à de courtes séquences spécifiques.
- L'amplification clonale de la librairie à l'aide de petites sondes ou par méthode PCR (polymerase chain reaction).
- L'analyse bio-informatique qui consiste au séquençage.

L'étape de séquençage permet de déterminer les changements génétiques et utilise des tests sur des panels de gènes aboutissant à l'identification d'altérations génétiques. Les panels de gènes sont relatifs à la pathologie étudiée et incluent en ce sens des gènes dont les mutations sont connues pour être présentes dans la pathologie étudiée, ici en l'occurrence dans le cadre du myélome multiple. Une grande variété de panels de gènes basés sur le NGS a été mis au point, certains panels ont même été approuvés par les autorités de santé comme diagnostics pour des thérapies moléculaires ciblées. (64)

III. Pronostic et stratification : facteurs de risque d'évolution

Les estimations de la survie pour les patients atteints de myélome multiple varient en fonction de nombreux facteurs mais ces chiffres sous-estiment probablement les probabilités de survie actuelle puisqu'ils ont été établis avant l'arrivée des anticorps monoclonaux et des nouveaux agents thérapeutiques introduits depuis ces dernières années. Ainsi, pour estimer de façon plus précise le pronostic du patient, il faut appréhender les caractéristiques de l'hôte, la charge tumorale, la réponse au traitement mais aussi la biologie incluant les anomalies cytogénétiques. (35)

La biologie de la maladie se caractérise le mieux en fonction du sous-type moléculaire, de la présence ou non d'anomalies cytogénétiques secondaires.

Aujourd'hui 60% des patients nouvellement diagnostiqués possèdent des anomalies cytogénétiques du groupe standard telles que la t(11;14) et la t(6;14). Certaines données estiment même que jusqu'à 40% des patients nouvellement diagnostiqués possèdent des anomalies cytogénétiques du groupe haut risque, incluant la t(4;14), t(14;16), t(14;20), les délétions (17p) et (1p32) ainsi que le gain (1q). (35)

a. Stadification ISS

Initialement, dans le bilan pré-thérapeutique établi par l'ISS, on retrouvait l'analyse du taux d'albuminémie et de la bêta2-microglobuline. Cela permet d'établir un pronostic de survie pour le patient. En fonction de ces critères, trois stades étaient définis (35) :

- Le stade ISS 1 avec un taux de $\beta 2M < 3,5$ mg/L et une albuminémie > 35 g/L.
- Le stade ISS 2 avec un taux de $\beta 2M < 3,5$ mg/L et une albuminémie < 35 g/L ou avec un taux de $\beta 2M$ compris entre 3,5 et 5,5 mg/L sans tenir compte de l'albuminémie.
- Le stade ISS 3 avec un taux de $\beta 2M > 5,5$ mg/L.

Le système international de stadification révisé par l'IMWG (R-ISS) en 2016 comprenait depuis le taux de LDH et la présence des anomalies cytogénétiques de haut risque afin de créer un indice pronostique unifié. 3 anomalies génétiques étaient recherchées dans cette stadification : la délétion (17p) et les translocations (4;14) et (14;16).

En 2022 l'European Myeloma Network propose de nouvelles modifications sur cette stadification (R2-ISS). La translocation (14;16) disparaît et le gain/amplification du chromosome 1q est ajouté et se révèle être un facteur de mauvais pronostic. Un score pronostique s'établit pour chaque paramètre et 4 sous-groupes s'établissent. (33)

b. Stadification mSMART

La stadification Mayo Clinic mSMART possède des détails supplémentaires pour formuler une stratégie thérapeutique. Elle signifie Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy.

Cette stadification est une directive continuellement mise à jour de la Mayo Clinic sur l'approche du traitement du myélome multiple. Elle permet de séparer les anomalies cytogénétiques entre d'un côté les patients à risque standard et de l'autre ceux à haut risque cytogénétique. Plusieurs systèmes de classifications moléculaires ont été proposés sur la base du profil de l'expression génétique. 3 groupes différents de stadification sont définis en fonction de la présence ou de l'absence de t(4;14)(p16.3;q32), t(14;16)(q32;q23) et des délétions 17p13 et 13q. (53)

Les patients nouvellement diagnostiqués, considérés comme à haut risque cytogénétique, comprennent :

- Les anomalies génétiques considérées à haut risque telles que : t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 17p, mutation TP53, anomalies du chromosome 1 (gain ou amplification 1q ou délétion 1p).
- Un score R-ISS au stade 3.

- Un haut taux de cellules en phase S.

On parle de « Double Hit myeloma » si on observe la présence de 2 anomalies caractérisées de haut risque cytogénétique et de « Triple Hit Myeloma » si on retrouve la présence de 3 anomalies. (65)

Les risques standards comprennent toutes les autres anomalies incluant les trisomies, la t(11;14) et la t(6;14).

c. Evolution des stadifications : pronostics pondérés du myélome multiple

Etant donné les nouvelles découvertes sur les anomalies cytogénétiques, ces éléments suggèrent que les stadifications sont trop simplistes et restrictives puisqu'elles reposent sur un nombre limité d'anomalies cytogénétiques, qui se vaudraient toutes. (34)

Une analyse multivariée d'une cohorte de patients de plus de 1200 patients français a été réalisée en 2019 à l'aide de méthode SNP-array et FISH. 5 anomalies cytogénétiques associées à une survie globale plus courte ont été identifiées : del(17p), del(1p32), gain 1q, t(4;14) et trisomie 21. Une seule anomalie protectrice a été identifiée, il s'agit de la trisomie 5. Un algorithme pronostique incluant ces six variables a ainsi été développé. Il associe à chaque anomalie une valeur pronostique spécifique.

Anomalies cytogénétiques	Coefficient de pondération	Fréquence
Trisomie 5	-0,3	36-40 %
Trisomie 21	0,3	23-25 %
Translocation (4;14)	0,4	12-14 %
Gain 1q	0,5	30-35 %
Del1p32	0,8	7-8 %
Del17p*	1,2	7-8 %

FIGURE 11. ANOMALIES CYTOGENETIQUES PRONOSTIQUES PONDERES DU MYELOME MULTIPLE (34)

Les coefficients de chaque anomalie s'additionnent et le score obtenu sera compris entre -0,3 et 3,2. Les patients sont ainsi classifiés en 3 groupes :

- Les risques favorables : entre -0,3 et 0, qui concernent environ 55% des patients.
- Les risques intermédiaires : entre 0,1 et 0,9, qui concernent environ 30% des patients.
- Les hauts risques (≥ 1) qui concernent environ 15% des patients.

Cette classification est utilisée en routine pour la plupart des myélomes français nouvellement diagnostiqués.

d. Consensus International Myeloma Society (IMS)

En 2023, un workshop sur la définition des myélomes multiples à haut risque cytogénétique a permis d'établir un consensus qui a été présenté en 2024 au cours de l'International Myeloma Society. (66)

Plusieurs facteurs sont reconnus comme étant à haut risque cytogénétique et ainsi de mauvais pronostic.

Premièrement, la délétion 17p qui est présente dans plus de 20% des plasmocytes est le premier facteur de haut risque cytogénétique. Cette délétion est présente dans environ 8 à 10% des MMND. Les différentes recommandations des sociétés savantes ne sont pas toutes d'accord sur le taux de délétion qui permettrait de classer un patient à haut risque cytogénétique :

- Le score R-ISS déclare un taux de délétion supérieur au seuil défini par chaque laboratoire.
- Le score R2-ISS déclare un taux de délétion présent dans 10 à 20% des plasmocytes.
- L'IFM déclare un taux de délétion supérieur, qui serait présent dans 50 à 55% des plasmocytes.
- Dans certaines autres études cliniques, il est déclaré un taux de délétion présent dans 1% des plasmocytes.

Selon les données étudiées, l'IMS confère un taux supérieur à 20% dans les plasmocytes qui possèdent une délétion 17p comme pronostic de haut risque cytogénétique.

Le second facteur présenté est la TP53 mutée qui est aujourd'hui associée à un mauvais pronostic. Initialement, il était décrit que la mutation de la TP53 était retrouvée associée à la del(17p) « double-hit » et conférait un pronostic encore plus mauvais que lorsque l'anomalie del(17p) était présente seule. Récemment, dans un cas rare qui concerne environ 3% des patients MMND, il a été démontré que la mutation de la TP53 lorsque retrouvée isolée de l'anomalie del(17p), est elle aussi associée à un mauvais pronostic. L'association avec la del(17p) confère néanmoins toujours un pronostic encore plus mauvais que lorsque la mutation TP53 est retrouvée seule. (66,67)

Le troisième facteur est la délétion bi-allélique 1p32. Le groupe IFM confirme que la délétion 1p32 a un impact pronostique et qu'elle est retrouvée chez 10% des MMND. Parmi ces patients, 20% possèdent une double délétion (bi-allélique) qui est de mauvais pronostic. (66,67)

Pour finir, l'association de 2 facteurs parmi ceux qui suivent, classe le patient de haut risque cytogénétique. Ces facteurs ne sont pas à haut risque s'ils sont présents seuls, ils doivent être combinés entre eux :

- Une translocation (4;14) ou (14;16) ou (14;20) : la translocation (4;14) a un impact pronostique hétérogène chez les patients et est présente dans 10-15% des MMND. La translocation (14;16) est présente dans 1 à 3% des MMND et est clairement associée à un mauvais pronostic même si elle doit maintenant être associée à un autre facteur pour considérer un patient à haut risque cytogénétique.
- Un gain ou une amplification 1q présente dans 35% des MMND. Dans 70 à 80% des cas, cette anomalie est un gain (3 copies) et dans 20-30% c'est une amplification (> 3 copies). Des données ont montré que l'amplification établissait un plus mauvais pronostic que le gain mais cela n'a pas été démontré dans ces derniers travaux. Aujourd'hui, en dépit du nombre de copies, cette anomalie est considérée à haut risque si elle est combinée avec un autre facteur.
- Une délétion sur un allèle 1p32.

Ce consensus est établi à partir de la méthode NGS mais ces données sont également disponibles avec la méthode FISH. L'IMS recommande aujourd'hui de suivre toutes ces anomalies dans tous les essais cliniques et dans la pratique en routine. Ce sont

des étapes importantes vers des approches thérapeutiques stratifiées en fonction du risque.

IV. Prise en charge des patients à haut risque cytogénétique

a. Stratégie thérapeutiques associées aux hauts risques cytogénétiques

Après avoir comparé les résultats génétiques obtenus chez des patients, il a été mis en évidence que le clone moléculaire identifié au cours de la rechute pouvait être différent de celui obtenu au cours du diagnostic. Il existe ainsi un degré d'hétérogénéité moléculaire supplémentaire à l'échelle du patient. Plusieurs tendances évolutives des anomalies moléculaires ont été décrites :

- Une stabilité génomique dans laquelle on ne retrouve aucune apparition d'anomalies génétiques supplémentaires par rapport à celles retrouvées au moment du diagnostic.
- Une évolution « différentielle » avec les mêmes sous-clones génétiques mais qui sont retrouvés à des proportions différentes.
- Une évolution « linéaire » dans laquelle on retrouve le développement de nouvelles anomalies en plus de celles préexistantes au moment du diagnostic.
- Une évolution « branchée » où on retrouve la disparition de certaines anomalies qui étaient présentes au diagnostic mais également l'apparition de nouvelles anomalies.

Il est donc recommandé d'évaluer le pronostic du patient au diagnostic mais aussi au cours de la première rechute. (34)

L'évolution des patients considérés à haut risque cytogénétique au cours de la maladie est variable. En effet, si ces patients sont traités de manière appropriée, la survie de patients appartenant à certaines catégories de haut risque cytogénétique peut s'approcher de celle des patients à risque standard. (35)

Cependant, une proportion non négligeable de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué continue de subir un échec thérapeutique. Pour continuer

de perfectionner la définition des patients à haut risque cytogénétique, des études sont nécessaires, notamment pour définir les nombreux sous-types existants et développer des thérapies spécifiques pour chacun d'entre eux. (2)

Pour les patients atteints de haut risque cytogénétique, les essais suggèrent que l'administration d'un traitement long a un rôle important dans la durabilité de la réponse. (68)

b. Recommandations

Dans le cadre de la stratification mSMART, il existe plusieurs recommandations. Pour les patients inéligibles à la transplantation deux possibilités sont présentées : (65)

- Pour les patients caractérisés par une trisomie, une translocation (11;14) ou (6;14) : un traitement à base de DRd ou 9 cycles de VRd suivis d'une maintenance à base de lénalidomide sont recommandés.
- Pour les patients caractérisés par une translocation (4 ;14), (14 ;16) ou (14 ;20), une del 17p ou 1p, un gain ou une amplification 1q : un traitement à base de DRd ou de 9 cycles de VRd suivis par une maintenance à base de bortézomib et de lénalidomide sont recommandés.

Pour les patients éligibles à la transplantation, trois possibilités sont distinguées :

- Pour les patients avec une translocation (11;14) ou (6 ;14), une trisomie : 4 cycles de VRd ou Dara-VRd suivis d'une greffe de cellules souches et d'une maintenance à base de lénalidomide.
- Pour les patients avec une délétion 17p ou 1p, un gain/amplification 1q, une translocation (4 ;14), (14;16) ou (14;20) : 4 cycles à base de Dara-VRd puis une greffe de cellules souches suivis d'une maintenance à base de bortézomib et de lénalidomide jusqu'à progression sont recommandés.
- Pour les patients dits « Double Hit » ou « Triple Hit » : 4 cycles de Dara-VRd puis une greffe de cellules souches suivis d'une maintenance à base de bortézomib et de lénalidomide jusqu'à progression sont recommandés.

c. Les traitements spécifiques

i. Immunomodulateurs

Le bénéfice du lénalidomide est observé dans la plupart des sous-groupes mais cela est plus prononcé dans la catégorie à haut risque de la Mayo Clinic. Notamment chez les patients présentant les anomalies t(4;14) et del(17p). La survie sans progression d'un patient myélome multiple présentant un gain 1q pourrait aussi être augmentée à l'aide du lénalidomide en phase d'entretien. Le débat "guérison contre contrôle" se poursuit sur la question de traitement du myélome multiple avec une stratégie agressive de multi-médicaments visant la réponse complète ou une approche séquentielle de contrôle de la maladie qui met quant à elle l'accent sur la qualité de vie ainsi que sur la SG. (35)

Cependant plusieurs limites ont été soulignées dans ces analyses :

- Les patients n'ont pas été examinés à l'aide de techniques d'imagerie avancées.
- La définition de l'hazard ratio, qui permet de calculer le pourcentage de réduction du risque de la molécule étudiée, n'est pas disponible en routine.
- La thérapie combinée utilisée a limité la capacité à isoler l'effet du lénalidomide.

Parmi les patients traités au lénalidomide, des effets indésirables non hématologiques sont survenus chez 28% des patients, la fatigue étant la plus fréquente. Le taux d'effets indésirables hématologiques était de 5,7 % et principalement des neutropénies. De plus, aucune différence dans le score de qualité de vie n'a été notée entre les groupes. Cet essai pourrait justifier une modification de la pratique clinique.

ii. Inhibiteurs BCL-2

Chez la plupart des patients touchés par l'anomalie t(11;14)(q13;q32), qui représente environ 20% des patients myélome multiple, il est retrouvé une sensibilité accrue au vénétoclax. Cette molécule est un puissant inhibiteur spécifique de BCL-2. Le ciblage sélectif de BCL-2 a montré une activité antitumorale dans plusieurs hémopathies malignes. (34)

Récemment, la triplet vénétoclax, bortézomib, dexaméthasone a montré une augmentation de la survie sans progression, sans augmentation de la mortalité chez les patients avec des taux élevés de BCL2 ou avec une anomalie t(11;14). (69)

iii. Thérapie ciblée

Dans le cadre de myélome multiple présentant la translocation (4;14), les anticorps monoclonaux ciblant le site de liaison FGFR3 ont été utilisés. Ces anticorps reconnaissent spécifiquement le résidu mutant sérine249 du FGFR3 qui est responsable de l'activation du ligand. Le dovitinib est l'une de ces molécules et a été testé dans le cadre d'essais cliniques de phase II. Il a montré une stabilisation de la maladie. (54)

D'autres recherches essaient d'optimiser l'utilisation de ces anticorps en association avec d'autres thérapies telles que le bortézomib ou le lénalidomide.

iv. Voie MAF

L'expression de MAF est retrouvée augmentée dans le cas d'une translocation (14;16). Cette expression est régulable par la voie MEK-ERK. En effet, la kinase contrôlée par le signal extracellulaire (ERK) active le facteur de transcription FOS qui est lié au promoteur MAF induisant sa transcription. Plusieurs cibles médicamenteuses permettraient ainsi de réguler l'activité de MAF. (54)

L'inhibition de MEK induit l'apoptose des myélomes exprimant MAF et bloque des signaux de survie fournis par le microenvironnement. Également, le blocage de l'activité FOS est toxique pour les cellules myélomateuses présentant l'anomalie t(4;14), lié à une régulation positive de MAF avec une translocation MMSET.

En ce sens, le développement d'un inhibiteur oral spécifique de MEK ciblant les cellules myélomes multiples et le microenvironnement pourraient être une perspective afin d'améliorer la survie dans progression.

v. Voie MYC

Des molécules permettant de diminuer l'activité de MYC ont été explorées dans le cadre du myélome multiple. L'amplification de MYC génère des taux plus élevés de

ROS et de stress réplicatif. Ainsi des inhibiteurs de l'activité de la kinase ATR associés à des molécules qui augmentent les ROS peuvent induire une cytotoxicité sur les cellules myélomateuses. (54)

D'autres études précliniques essaient de démontrer à l'aide de nouveaux inhibiteurs, notamment les inhibiteurs de la molécule BET, une régulation négative de l'expression de MYC.

Le léflunomide est un médicament qui traite la polyarthrite rhumatoïde et qui présenterait une activité anti-myélome en régulant négativement la protéine MYC. L'association de cette molécule avec un immunomodulateur et un corticoïde est en cours d'étude et elle permettrait d'inhiber la croissance cellulaire.

d. Les essais cliniques sur les hauts risques cytogénétiques

Le traitement HDT (high-dose therapy) associé à une ASCT est un traitement standard pour les patients MMND éligibles à l'autogreffe. Une efficacité a été démontrée dans tous les groupes pronostiques. Une double ASCT/HDT associée à l'inhibiteur du protéasome bortézomib pourrait être plus efficace chez les patients atteints de l'anomalie t(4;14) ou de la délétion (17p) ou même chez des patients présentant les deux anomalies. (70)

Plusieurs études ont été menées afin d'étudier les approches de traitement pour les patients à haut risque cytogénétique parmi ceux éligibles à l'ASCT. (68)

i. IFM 2018-04

L'essai de phase 2 IFM 2018-04 porte sur l'induction à base de quadruplet D-KRd (daratumumab, carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone) associée à la double autogreffe de cellules souches autologues chez les patients atteints de myélome multiple à haut risque cytogénétique éligibles à l'autogreffe. Dans cet essai, la cytogénétique haut risque est basée sur les anomalies del(17p), t(4;14) et/ou t(14;16) qui ont été retrouvées respectivement dans 40%, 52% et 20% des 50 patients inclus. (71)

Cette étude a séparé la deuxième ASCT avec 4 cycles D-KRd qui permettrait une récupération fonctionnelle bénéfique aux patients entre les deux ASCT. Puis le protocole utilisait une maintenance à base de daratumumab et de lénalidomide.

Le critère d'évaluation principal était la faisabilité et il a été atteint. Plus de 70% des patients ont reçu la deuxième autogreffe prévue. Le taux de MRD négative était de 62%. La SSP à 30 mois était de 80% et la survie globale de 91%.

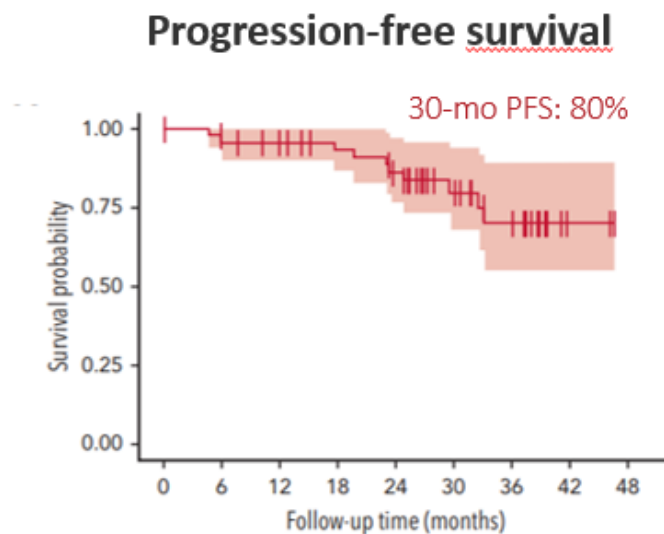


FIGURE 12. GRAPHIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LA PFS A UN SUIVI DE 30 MOIS(71)

Cette étude montre que la double autogreffe est réalisable chez les patients MMNM caractérisés de haut risque avec des taux de réponses et de SSP élevés.

ii. OPTIMUM MUKnine

L'essai de phase 2 OPTIMUM MUKnine a recruté uniquement des patients atteints de MMND à très haut risque ou d'une leucémie à plasmocytes. Parmi les 412 patients dépistés, 103 ont été identifiés comme étant à haut risque et ont été traité dans le cadre de cette étude. Les patients MMND étaient définis par la présence de marqueurs hauts risques ≥ 2 tels que $t(4;14)/t(14;16)/t(14;20)$, $del(1p)$, $gain(1q)$, $del(17p)$ et/ou la signature d'expression génétique SKY92. Cette étude portait sur l'intensification et la

consolidation prolongée après une ASCT à base de D-CVRd (daratumumab, cyclophosphamide, bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone). (3)

Après 30 mois de suivi, la SSP était de 77% contre 39,8% pour les patients avec une prise en charge conventionnelle. La SSP médiane était non atteinte après plus de 3 ans de suivi. De plus, à la suite de l'ASCT, 84% des patients avaient une MRD négative maintenue. (3)

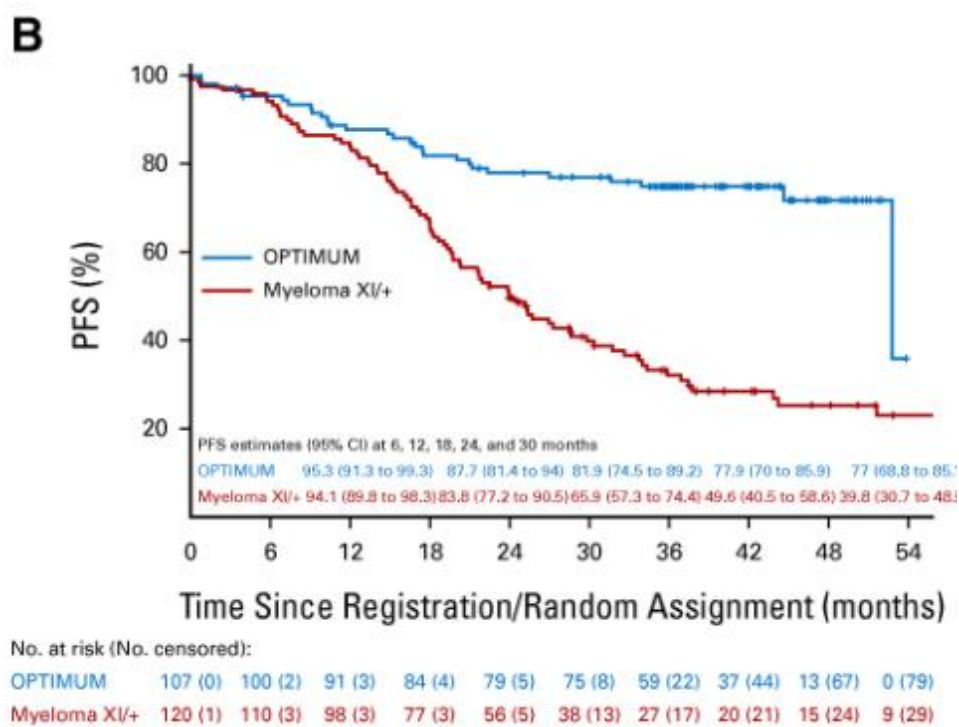


FIGURE 13. GRAPHIQUE DE KAPLAN-MEIER POUR LA PFS CHEZ LES PATIENTS DE L'ESSAI OPTIMUM ET LES PATIENTS DE L'ESSAI MYEXI AVEC DES ESTIMATIONS DE LA PFS A 6, 12, 18, 24 ET 30 MOIS.(3)

Il s'agit du premier essai clinique spécifique pour les patients MMND à haut risque montrant une majorité de réponses durables chez cette population difficile à traiter. Il suggère que l'induction Dara-CVRd et la consolidation post-ASCT prolongée de Dara-VRd améliorent la SPP chez ce type de patients par rapport aux prises en charge conventionnelles.

iii. GMMG-CONCEPT

L'essai de phase 2 GMMG-CONCEPT étudie 153 patients atteints de MMND aux stades II et III de l'IMWG et présentant des anomalies telles que del(17p), t(4;14), t(14;16) ou amplification 1q21. Le traitement était à base de la quadruplet Isa-KRd en induction/consolidation suivie d'une maintenance à base de triplet Isa-KR. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la MRD négative (avec une sensibilité de 10^{-5} en NGS) après consolidation. L'objectif secondaire est l'évaluation de la SSP. (72)

Parmi ces patients, ceux qui étaient inéligibles à l'autogreffe ont reçu deux cycles supplémentaires d'Isa-KRd après l'induction.

A l'analyse 67,7% des patients éligibles à l'autogreffe étaient MRD négatifs et 54,2% des patients non éligibles étaient MRD négatifs. Parmi les patients éligibles à l'autogreffe, 81,8% ont ensuite atteint la négativité. Celle-ci s'est maintenue pendant ≥ 6 et ≥ 12 mois chez 72,7% et 62,6% des patients respectivement. Après 6 ans de traitement, plus de 50% des patients sont en vie et ne présentent aucune progression. (73)

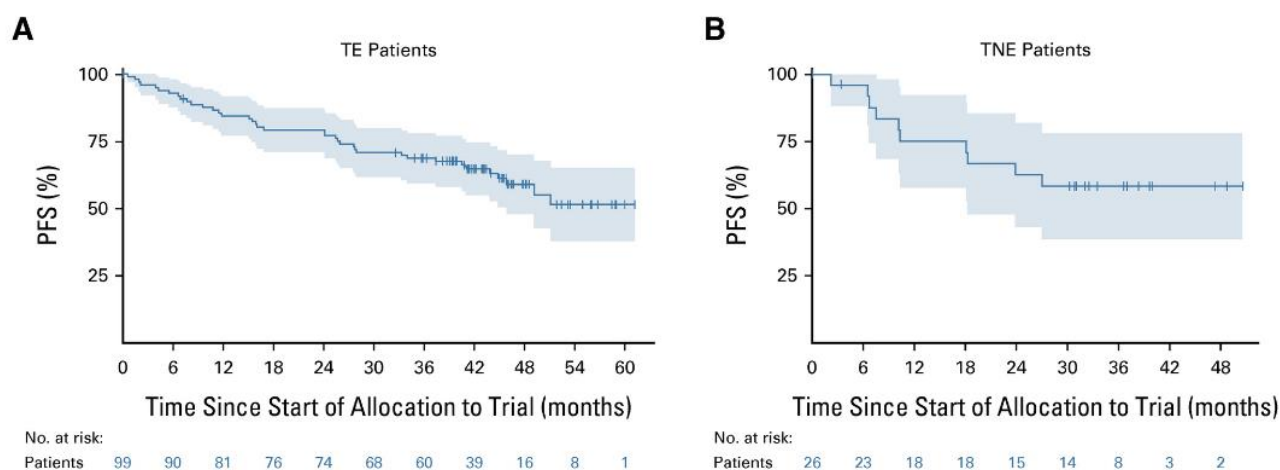


FIGURE 14. GRAPHIQUES DE KAPLAN-MEIER POUR LA SSP CHEZ LES PATIENTS (A) TE ET (B) TNE.(73)

Dans cette population difficile à traiter, Isa-KRd génère des taux élevés de MRD négative durable et cela quel que soit le statut de la greffe.

iv. Autres essais cliniques

D'autres essais tentent de mettre en évidence des associations de traitement efficaces dans cette population de patients. Par exemple, l'essai MASTER a utilisé jusqu'à 12 cycles de D-KRD avec une seule ASCT et la SSP à 2 ans était à 84% chez les patients à haut risque cytogénétique. (68)

Les ASCT en série offrirait aussi un avantage pour ces patients. Dans l'essai BMT-CTN 0702 STAMINA, une analyse post-hoc de patients ayant reçu une ASCT répétée a montré une amélioration de la SSP à 6 ans (44% contre 26%) par rapport à ceux ayant reçu uniquement une seule ASCT. Cependant dans le groupe ASCT en série, tous les patients n'ont pas reçu plusieurs ASCT.

Concernant le traitement de maintenance, il n'est pas clairement établi. Un traitement à base de doublet serait préférable à la monothérapie au lénalidomide, les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux ont démontré leur efficacité. La durée de la maintenance n'est pas non plus connue. Des schémas différents pour les patients devraient être appliqués pour ceux possédant plusieurs anomalies de haut risque cytogénétique par rapport à ceux qui n'en possède qu'une seule.

SWOG1211 est un autre essai chez des patients myélome multiple à haut risque, dans lequel les patients sont répartis aléatoirement sur la base des marqueurs haut risque. Cet essai n'a pas montré d'amélioration des résultats avec l'ajout d'elotuzumab-VRd par rapport à VRd (SSP médiane de 31,5 mois contre 36,4 mois). (3)

e. La MRD

L'obtention d'une MRD indétectable permettrait de surmonter le mauvais pronostic chez les patients à haut risque. Il est possible de mieux identifier les patients qui seront susceptibles de progresser rapidement. (44)

Les patients à haut risque ont des niveaux de RC similaires de ceux à risque standard mais la SSP et la SG sont plus courtes. La durée de la réponse est donc plus importante que la profondeur de réponse. Dans une étude qui analyse le taux de MRD chez des patients éligibles à l'autogreffe ayant eu une induction à base de VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone), les données ont montré que l'obtention d'une MRD

indétectable permettrait de surmonter le mauvais pronostic des patients à haut risque, y compris pour les patients présentant l'anomalie de très mauvais risque del(17p).

La SSP et la SG des patients à haut risque présentant une MRD indétectable étaient similaires à celles des patients à risque standard. En revanche, lorsque des cellules résiduelles étaient persistantes, les patients à risque standard avaient de meilleurs résultats que les patients à haut risque. Pourtant les taux de cellules résiduelles n'étaient pas différents entre les deux groupes, un mécanisme de résistance différent serait donc existant chez les patients à haut risque. Le séquençage de l'ARN suggère qu'il existe une reprogrammation des cellules résiduelles avec un enrichissement des programmes transcriptionnels de résistance comprenant la quiescence et la résistance spécifique à l'inhibition du protéasome.

En ce sens, la mesure de la MRD dès le diagnostic de la maladie permettrait d'affiner les modèles pronostiques et de fournir un traitement adapté dès lors au patient.

Conclusion et discussion

Le myélome multiple est une hémopathie maligne, complexe et hétérogène dont le pronostic est aujourd'hui établi par les caractéristiques cytogénétiques des patients. Certains sous-types de myélome multiple ont été associés à un pronostic défavorable en raison d'anomalies cytogénétiques spécifiques, les classant ainsi dans la catégorie des patients à haut risque. La mise en évidence de sous-groupes génétiques précis, est rendue possible par des méthodes avancées telles que le séquençage NGS, les techniques FISH et SNP-array. On retrouve les translocations (11;14), (14;16), (14;20), (4;14) et (6;14), certaines délétions, les anomalies des chromosomes 1 et 13, l'hyperdiploïdie, les anomalies de MYC et la chromothripsie.

Bien qu'incurable en 2024, le myélome multiple est aujourd'hui mieux compris grâce à l'identification de ces anomalies cytogénétiques. La définition des myélomes multiples à haut risque, présentée au congrès de l'International Myeloma Society, repose actuellement sur la présence de la délétion 17p (> 20% des plasmocytes), de la mutation TP53 (pronostic encore plus mauvais si associée à la délétion 17p), de la délétion bi-allélique 1p32 ainsi que de l'association de 2 facteurs parmi les translocations (4;14), (14;16), (14;20), le gain/amplification 1q ou la délétion de l'allèle 1p32. (66)

La réalisation d'essais cliniques étudiant spécifiquement les patients à haut risque cytogénétique offre une meilleure compréhension des stratégies pour améliorer les résultats dans cette population difficile à traiter. IFM 2018-04, OPTIMUM MUKnine et GMMG-CONCEPT permettent de mettre en évidence des combinaisons thérapeutiques spécifiques pour ces patients. L'obtention rapide d'une réponse profonde et d'une rémission avec une MRD négative est cruciale. La mesure de la MRD dès le diagnostic de la maladie permet d'affiner les modèles pronostiques et de fournir un traitement adapté dès lors au patient. Elle pourrait devenir dans le futur le critère d'évaluation clinique principal des patients à haut risque. L'analyse des cellules résiduelles pourrait aussi être une prochaine étape clé de guérison du myélome multiple.

L'autogreffe et les associations de médicaments, notamment les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, ont considérablement amélioré le traitement de ces formes agressives de la maladie. L'association de traitement, au cours de l'ASCT et de la maintenance jouent un rôle clé dans le maintien de

la négativité de la MRD. Une quadruplet avec maintenance doit être envisagée comme étant la norme pour les patients atteints de myélome à haut risque. (2,3,71,73)

Néanmoins, la réponse aux nouvelles immunothérapies dans le myélome multiple ne dépend pas seulement des anomalies cytogénétiques liées au plasmocyte mais aussi de l'état du système immunitaire du patient. Parmi les facteurs clés de cette réponse, les lymphocytes T « exhausted » jouent un rôle important. Ces cellules sont caractérisées par une perte progressive, un épuisement de leurs fonctions effectrices en raison d'une stimulation antigénique chronique, notamment retrouvée chez les patients atteints de tumeurs. Ils expriment de manière importante des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, LAG-3 et TIM-3 qui diminuent la capacité du lymphocyte à combattre efficacement les cellules tumorales. (74)

Les checks points du cycle cellulaire tels que PD-1 (programmed death-1) et CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) sont des régulateurs du cycle cellulaire. Ils jouent un rôle dans la régulation du système immunitaire afin de prévenir une auto-immunité excessive. Dans le cadre des cancers ces mécanismes sont contournés, on parle d'échappement immunitaire, et des thérapies ciblant ces points de contrôle seraient intéressantes. Toutefois, les résultats obtenus dans le myélome multiple demeurent peu concluants. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les cibles thérapeutiques ne correspondent pas aux marqueurs les plus pertinents pour cette maladie. D'autres études sont en cours pour identifier ces cibles spécifiques. (75)

Des progrès sur l'identification de biomarqueurs du système immunitaire permettraient de caractériser l'état d'épuisement des lymphocytes T et seraient intéressants. Cela permettrait aux cliniciens de mieux stratifier les patients et d'adapter les traitements en maximisant les chances de succès des immunothérapies.

Il devient désormais clair que certains sous-types de myélome multiple, considérés à haut risque, puissent répondre de manière satisfaisante aux traitements modernes. Par conséquent, il est probable que certaines de ces sous-populations de patients soient progressivement reclassées dans des groupes à risque standard, à mesure que ces traitements deviennent la norme et que de nouvelles thérapies ciblées émergent. Il serait aussi probable de penser que des définitions de patients à risque ultra élevé soient mises en place dans le futur.

En 2024, les stratégies pour traiter les rechutes restent l'un des principaux besoins non satisfaits. A l'avenir, l'amélioration de la prise en charge du myélome multiple passera par une caractérisation plus fine des profils génétiques et moléculaires des patients. L'intégration d'analyses complexes basées sur les signatures de l'ADN et de l'ARN permettra une évaluation plus précise de la biologie tumorale et de son comportement face aux traitements. Ces avancées ouvrent la voie à une stratification pronostique plus personnalisée et à une adaptation thérapeutique plus efficace. Ces progrès devront s'accompagner d'une réévaluation continue des classifications de risque utilisées en clinique.

De nouvelles études prospectives intégrant ces technologies permettront de mieux comprendre la dynamique des réponses thérapeutiques selon les profils génétiques des patients. Cela facilitera l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'élargir l'arsenal pour les formes encore résistantes. Permettant à terme, une gestion plus fine et efficace des patients atteints de myélome multiple, améliorant leur survie et leur qualité de vie.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2012 [cité 20 juin 2024]. ALD n° 30 - Myélome multiple. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_1021489/fr/ald-n-30-myelome-multiple
2. Landgren O, Rajkumar SV. New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016;22(22):5428-33.
3. Kaiser MF, Hall A, Walker K, Sherborne A, De Tute RM, Newnham N, et al. Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2023;41(23):3945-55.
4. VIDAL [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Myélome multiple - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sang-myelome-multiple.html>
5. Revue concise de la maladie et des options thérapeutique - myélome multiple -AF3M [Internet]. [cité 21 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/2016-IMF-Revue-Concise.pdf>
6. Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2019;48(7, Part 1):825-31.
7. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91(1):90-100.
8. Leblanc RM. Une amélioration sensible du traitement du myélome multiple. *Option/Bio*. 2010;21(445):12-4.
9. Delhommeau F. Hématopoïèse normale et sa régulation - EM consulte [Internet]. 2016 [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1027161/hematopoiese-normale-et-sa-regulation>.
10. Serge J, Olivier B. Hétérogénéité et fonctions des lymphocytes B chez l'homme. 2006;22.
11. Plonquet A. Différenciation lymphocytaire B normale. *Rev Francoph Lab*. 2013;2013(452):27-35.
12. Minges Wols HA. Plasma Cells - Minges Wols - Major Reference Works - Wiley Online Library [Internet]. 2015 [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0004030.pub2>
13. Assessing Interferon Regulatory Factor 4 Complex Formation: Differential Behavior of Homocomplexes Versus Heterocomplexes Induced by Mutations. *Biochemistry* [Internet]. 19 mars 2024 [cité 10 oct 2024];63(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38439718/>
14. Palumbo, Antonio. Multiple myeloma [Internet]. 2011 [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410373/>
15. Gensous N, Turpin D, Duluc D, Contin-Bordes C, Blanco P. Genèse des anticorps. *Rev Rhum*. 2016;83:A27-32.
16. Anticorps [Internet]. Nutrixeal Info. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/anticorps/>

17. Danlos FX, Papo M, Micol JB. L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2019;40(10):684-92.
18. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphol Bull Assoc Anat*. 2015;99(325):38-62.
19. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):578-91.
20. Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 juin 2011;26(3):125-36.
21. 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*. août 2016;17(8):e328-46.
22. Escure G, Manier S, Onraed B, Facon T. L'électrophorèse des protéines sériques : quand ? Pourquoi ? Quels orientation et suivi ? *Presse Médicale Form*. 2022;3(6):492-8.
23. Intergroupe Francophone du Myélome. Les examens diagnostiques [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/les-examens-diagnostiques.html>
24. Institut National du Cancer. e-cancer.fr. [cité 25 juin 2024]. Le diagnostic du myélome multiple - Comprendre le myélome multiple. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic>
25. Wang Y, Wang M, Chu B, Lu M, Shi L, Gao S, et al. Gene mutations in newly diagnosed multiple myeloma patients detected by next-generation sequencing technology. *Cancer Pathog Ther*. 3 janv 2024;2(3):205-11.
26. Borrello I. Can we change the disease biology of multiple myeloma? *Leuk Res*. 1 nov 2012;36:S3-12.
27. Zandecki M, Geneviève F, Jego P, Grosbois B. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2000;21(12):1060-74.
28. C.Touzeau PM. EM-Consulte. 2012 [cité 21 juin 2024]. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/686537/gammopathies-monoclonales-de-signification-indeter>
29. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X. Myélome multiple indolent. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2014;35(4):243-9.
30. 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.
31. 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.
32. Les stades du myélome [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/les-stades-du-myelome.html>

33. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 10 oct 2022;40(29):3406-18.
34. Avet-Loiseau H, Corre J. Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Rev Francoph Lab*. 1 avr 2019;2019(511):50-7.
35. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. [cité 1 juill 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.27422>
36. Facon T, Manier S. Myélome multiple du sujet âgé : Entre évaluation de la fragilité des patients et progrès de l'Immunothérapie. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 oct 2022;206(8):966-72.
37. Facon T. Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ? *Bull Académie Natl Médecine*. 1 mai 2018;202(5):953-61.
38. International Myeloma Foundation [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Understanding CELMoDs (Cereblon E3 Ligase Modulatory Drugs). Disponible sur: <https://www.myeloma.org/resource-library/understanding-celmods>
39. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):157.
40. VIDAL [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Dexaméthasone : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dexamethasone-1201.html>
41. Fares S, Hadri H, Rachid M, Moutiqui T, Oukkache B, Quessar A. Myélome multiple et autogreffe des cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation: expérience du Service d'Hématologie Clinique de Casablanca au Maroc. *Pan Afr Med J*. 4 juin 2021;39:105.
42. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 oct 2024]. MOZOBIL (plérixafor). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_903961/fr/mozobil-plerixafor
43. Les traitements médicamenteux - Prise en charge [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Prise-en-charge/Les-traitements-medicamenteux>
44. Corre J. Undetectable MRD can change the deal. *Blood*. 7 janv 2021;137(1):5-6.
45. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3).
46. Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk. *Haematologica* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 18 juill 2024];105(9). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/org/science/article/pii/S1592872120000489>
47. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, Fenk R, Nievergall E, Tichy D, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. nov 2022;9(11):e810-21.

48. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2312054>
49. Rodríguez-Otero P, Moreau P, Dimopoulos MA, Beksac M, Perrot A, Broijl A, et al. Daratumumab (DARA) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible (TE) patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Analysis of minimal residual disease (MRD) in the PERSEUS trial. J Clin Oncol. juin 2024;42(16_suppl):7502-7502.
50. Orlowski RZ, Goldschmidt H, Cavo M, Martin TG, Paux G, Oprea C, et al. Phase III (IMROZ) study design: Isatuximab plus bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (d) vs VRd in transplant-ineligible patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):TPS8055-TPS8055.
51. Cook G, Larocca A, Facon T, Zweegman S, Engelhardt M. Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. Leukemia. sept 2020;34(9):2285-94.
52. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400712>
53. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Greipp PR, et al. Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART): Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 1 mars 2007;82(3):323-41.
54. Cardona-Benavides IJ, de Ramón C, Gutiérrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. Cells. 5 févr 2021;10(2):336.
55. Daudignon A, Cuccuini W, Bracquemart C, Godon C, Quilichini B, Penther D. Cytogenetics in the management of multiple Myeloma: The guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). Curr Res Transl Med. 1 oct 2023;71(4):103427.
56. Van Den Berghe T, Verberckmoes B, Kint N, Wallaert S, De Vos N, Algoet C, et al. Predicting cytogenetic risk in multiple myeloma using conventional whole-body MRI, spinal dynamic contrast-enhanced MRI, and spinal diffusion-weighted imaging. Insights Imaging. 2024;15(1):106.
57. Schavgoulidze A, Perrot A, Cazaubiel T, Leleu X, Montes L, Jacquet C, et al. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. Blood Cancer J. 26 oct 2023;13(1):1-3.
58. Neri P, Boise LH. Fonction de *TP53* sur les formes dans le myélome multiple. Blood. 28 mars 2024;143(13):1202-4.
59. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. Cold Spring Harb Perspect Biol. janv 2010;2(1):a001008.
60. Maclachlan KH, Zheng-Lin B, Yellapantula V, Derkach A, Rustad EH, Diamond B, et al. Copy Number Signatures Predict Chromothripsis and Poor Clinical Outcome in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. Blood. 5 nov 2020;136(Supplement 1):52-3.
61. Langenbucher A, Bowen D, Sakhtemani R, Bournique E, Wise JF, Zou L, et al. An extended APO-BEC3A mutation signature in cancer. Nat Commun. 11 mars 2021;12(1):1602.
62. Tönnies H. Molecular Cytogenetics in Molecular Diagnostics. Mol Diagn.

63. Émile C. Apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) dans les hémopathies malignes. *Option/Bio*. 1 mai 2024;35(687):24-6.
64. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci*. janv 2019;110(1):6-15.
65. mSMART [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Treatment Guidelines. Disponible sur: <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>
66. Jill Corre. Genomics Defining High-Risk Myeloma, IMS, Septembre 2024, Rio, Brésil.
67. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood*. 7 janv 2021;137(1):16-9.
68. Banerjee R, Mikhael JR. How can we stamp out high-risk myeloma? *Blood*. 16 mai 2024;143(20):2015-6.
69. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3489-95.
70. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 16 juin 2016;127(24):2955-62.
71. Touzeau C, Perrot A, Hulin C, Manier S, Macro M, Chretien ML, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma. *Blood*. 16 mai 2024;143(20):2029-36.
72. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01696?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
73. Leyboldt LB, Tichy D, Besemer B, Hänel M, Raab MS, Mann C, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 1 janv 2024;42(1):26-37.
74. Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol*. nov 2019;19(11):665-74.
75. Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. Chapter Two - The Role of Neoantigens in Naturally Occurring and Therapeutically Induced Immune Responses to Cancer. In: Schreiber RD, éditeur. *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2016 [cité 9 oct 2024]. p. 25-74. (Tumor Immunology; vol. 130). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277616300013>

RESUME en français

Le myélome multiple, bien qu'incurable en 2024, est aujourd'hui mieux compris grâce à l'identification d'anomalies cytogénétiques classifiant les patients de « haut risque » (15% à 25% des patients nouvellement diagnostiqués) qui rendent leur prise en charge complexe. La mise en évidence de sous-groupes génétiques précis, rendue possible par des méthodes avancées telles que le NGS, FISH et SNP-array, a permis de mettre en évidence les anomalies présentes dans le cadre du myélome multiple. On retrouve les translocations (11;14), (14;16), (14;20), (4;14) et (6;14), certaines délétions, les anomalies des chromosomes 1 et 13, l'hyperdiploïdie, les anomalies de MYC et la chromothripsie. Les progrès dans la classification pronostique, notamment avec l'identification des anomalies cytogénétiques considérées à haut risque présentées à l'International Myeloma Society (IMS) visent à améliorer la stratification et le traitement de ces formes difficiles à traiter. Des essais cliniques récents, notamment IFM 2018-04, OPTIMUM MUKnine et GMMG-CONCEPT montrent que des combinaisons thérapeutiques spécifiques, incluant l'autogreffe de cellules souches (ASCT) et des maintenances intensives, pourraient permettre de prendre en charge ces sous-groupes spécifiques. Néanmoins, les besoins en nouvelles stratégies de traitement demeurent insatisfaits. Actuellement, la priorité est d'approfondir la caractérisation génétique des patients dès le diagnostic pour adapter les stratégies de traitement et améliorer leur pronostic et survie.

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

DISCIPLINE administrative : pharmacie

MOTS-CLES :

Myélome multiple, anomalies cytogénétiques, haut risque cytogénétique, translocations, délétions, anomalies chromosomiques, hyperdiploïdie, chromothripsie, stratification pronostique, ISS, International Myeloma Society, NGS, FISH, SNP-array, ASCT, maintenance thérapeutique, IFM 2018-04, OPTIMUM MUKnine, GMMG-CONCEPT, rémission, adaptation thérapeutique, survie, pronostic, thérapie ciblée, mutation, autogreffe, hémopathie maligne, inhibiteurs du protéasome, immunomodulateurs, immunothérapie, biomarqueurs, système immunitaire, cellules résiduelles, maintenance, MRD, rechute, génétique, quadruplet, recommandations, anticorps monoclonaux, biologie moléculaire, TP53, del(17p), t(11;4), t(14;16), t(14;20), MYC.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Paul Sabatier, Toulouse III – 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse

Directeur de thèse : CORRE JILL

Cytogenetic high risks in multiple myeloma : diagnosis, management and evolution

Summary :

Multiple myeloma, although incurable in 2024, is now better understood thanks to the identification of cytogenetic abnormalities classifying patients as “high risk” (around 15-25% of newly diagnosed patients), making their management complex. The identification of precise genetic subgroups made possible by advanced methods such as NGS, FISH and SNP-array, has made it possible to identify the abnormalities present in multiple myeloma. These include translocations (11;14), (14;16), (14;20), (4;14) and (6;14), certain deletions, chromosome 1 and 13 abnormalities, hyperdiploidy, MYC abnormalities and chromothripsis. Advances in prognostic classification, such as the International Myeloma Society (IMS) consensus, aim to improve stratification and treatment of these high-risk forms. Recent clinical trials, including IFM 2018-04, OPTIMUM MUKnine and GMMG-CONCEPT, show that specific therapeutic combinations, including stem cell autotransplantation and intensive maintenance, are essential for prolonging remissions. Nevertheless, the need for new treatment strategies remains unmet. At present, the priority is to improve the genetic characterization of patients from the moment of diagnosis, in order to adapt treatment strategies and improve prognosis and survival.