

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Toxicité cardiaque du Carfilzomib en schéma weekly :
analyse rétrospective des patients traités au CHU de Lille
de 2018 à 2024

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre à 16 heures
au Pôle recherche.

par Morgane CHOVET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry Facon

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David Montaigne

Madame le Docteur Doriane Cavaliéri

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Salomon Manier

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

NF-κB	Facteur nucléaire Kappa B
JNK	c-Jun N-terminal kinase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
KRd	Association Carfilzomib – Lenalidomide - Dexaméthasone
VRd	Association Bortezomib – Lenalidomide - Dexaméthasone
Rd	Association Lenalidomide - Dexaméthasone
PFS	Survie sans progression (<i>Progression Free Survival</i>)
IC	Intervalle de confiance
Kd	Association Carfilzomib - Dexaméthasone
Vd	Association Bortezomib - Dexaméthasone
HTA	Hypertension artérielle
ECG	Electrocardiogramme
na	Non-atteint
OAP	Œdème aigu pulmonaire
SCA	Syndrome coronarien aiguë
ORR	Taux de réponse globale (<i>Overall Response Rate</i>)
IMiD	Immunomodulateur
MRD	Maladie résiduelle

DKd	Association Daratumumab Carfilzomib Dexamethasone
FMD	Flow-mediated dilatation
FA	Fibrillation atriale
NO	Oxyde nitrique
HR	Hazard ratio
CVAEs	Effets indésirables d'ordre cardiovasculaires (<i>Cardiovascular adverse events</i>)
ETT	Echocardiographie transthoracique
GLS	Strain longitudinal global
DS	Déviation standard
IQR	Intervalle interquartile (<i>Interquartile range</i>)
VOG	Volume indexé de l'oreille gauche

Sommaire

Avertissement	3
Remerciements	4
Sigles	6
Sommaire	8
Introduction	11
1 Le myélome multiple	11
2 Les inhibiteurs du protéasome	12
2.1 La voie ubiquitine protéasome	12
2.2 Rationnel anti-cancéreux	13
2.3 Bortezomib et Carfilzomib	15
2.4 Schémas d'administration du Carfilzomib	17
3 La toxicité cardiovasculaire du Carfilzomib	19
3.1 Physiopathologie	19
3.1.1 Protéostase et maladies cardiovasculaires	19
3.1.2 Dysfonction endothéliale	21
3.2 Schémas weekly vs biweekly	22
3.3 La place de l'échocardiographie transthoracique (ETT)	23
4 Objectif	24
Matériel et méthodes	25
1 Cohorte rétrospective	25
1.1 Patients	25
1.2 Données	25
1.2.1 Critères d'exposition et démographie de la cohorte	25
1.2.2 Données de tolérance	27

2	Analyse de données	29
	Résultats	30
1	Flowchart	30
2	Données démographiques	31
3	Données d'efficacité du traitement.....	33
3.1	Réponse au traitement	33
3.2	Survie sans progression	34
4	Données de tolérance	36
5	Analyse d'ETT.....	38
5.1	Baseline	38
5.2	Données séquentielles	40
5.2.1	Délais de réalisation	40
5.2.2	Evolution des paramètres échocardiographiques d'intérêt.....	41
	Discussion	43
1	Principaux résultats.....	43
2	Données démographiques de la cohorte	44
2.1	Facteurs de risque cardiovasculaires	44
2.2	Comorbidités cardiovasculaires	46
3	Données d'efficacité du traitement.....	47
3.1	Taux de réponse globale	47
3.2	Survie sans progression	48
4	Données de tolérance	49
5	Données échocardiographiques	50
5.1	Evaluation de baseline.....	50
5.2	Délais de réalisation du suivi échocardiographique	51
5.3	Analyse d'ETT séquentielles	51
6	Discussion de la méthode	52

7 Perspectives	53
Conclusion	54
Liste des tableaux	55
Liste des figures	56
Références	57
Annexe 1	66
Annexe 2	67
Annexe 3	69
Annexe 4	70
Annexe 5	71

Introduction

1 Le myélome multiple

Le myélome multiple, cancer hématologique du sujet âgé, correspond à une prolifération clonale de plasmocytes. Les plasmocytes sont l'état terminal différencié des lymphocytes B, responsables de la production d'immunoglobulines après activation par un antigène. Les cellules myélomateuses produisent de façon inadaptée une même immunoglobuline [1].

Au rang de la 21^{ème} maladie cancéreuse à l'échelle mondiale en termes d'incidence et de la 17^{ème} en termes de mortalité, l'organisation mondiale de la santé estimait à 187 952 le nombre total de nouveaux cas de myélome multiple en 2022, pour 121 388 décès attribuables survenus la même année [2,3,4]. En France, le myélome multiple représente 1% des cancers, 12% des hémopathies malignes. On dénombrait 5 442 nouveaux cas en 2018 avec une légère sur-représentation masculine [5].

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé : l'âge médian au diagnostic était de 74 ans en France entre la période de 1989 et 2015. Un tiers des patients ont cependant moins de 65 ans à la découverte de la maladie [5].

Le myélome multiple est à ce jour considéré comme non-curable. Les traitements permettent un contrôle, voir une mise au silence de la maladie¹, jusqu'à un échappement dû notamment à une hétérogénéité cytogénétique importante des cellules cancéreuses [1]. Son pronostic est cependant en constante amélioration grâce au développement de nouveaux traitements pouvant être utilisés en combinaison, de façon séquentielle. Ainsi, en France, si la survie nette à 5 ans était de 42% en 1995, elle était de 63% en 2015 [5].

¹ Les critères de réponse selon l'IMWG (International Myeloma Working Group) sont disponibles en Annexe 1.

2 Les inhibiteurs du protéasome

2.1 La voie ubiquitine protéasome

La voie ubiquitine protéasome est un système très conservé au sein des organismes eucaryotes, mettant en jeu plusieurs acteurs protéiques. Cette voie est responsable de 80 à 90% de la dégradation protéique intra-cellulaire [6,7].

Au sein des cellules, les protéines cibles sont marquées de plusieurs ubiquitines, petites protéines ubiquitaires, par une cascade enzymatique ATP-dépendante. Un large complexe protéique, le protéasome 26S, reconnaît et désassemble les polymères d'ubiquitine par les sous-unités α de sa fraction protéique la plus externe, 19S. Les protéines sont ensuite dépliées et découpées en peptides de moins d'une dizaine d'acides aminés par la fraction centrale du protéasome : 20S. Cette dernière, en forme cylindrique, est porteuse de trois sites à activité protéolytique : un site « chymotrypsine-like », un site « trypsine-like » et un site « caspase-like » [8].

La voie ubiquitine – protéasome est schématisée dans la Figure 1 ci-dessous.

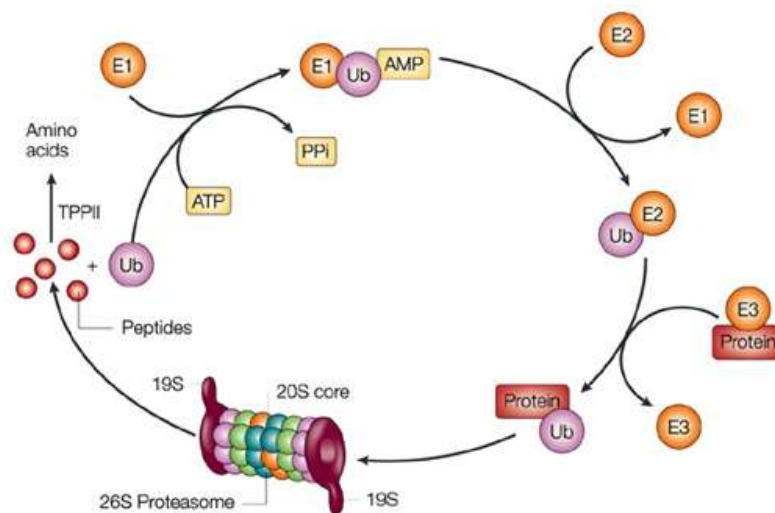


Figure 1 : Voie ubiquitine – protéasome

L'ubiquitine, protéine de 76 acides aminés présente dans tous les compartiments intra-cellulaires, est activée par l'enzyme E1, puis transférée à l'enzyme de conjugaison E2. L'enzyme E3, qui reconnaît la protéine cible via des protéines chaperones, facilite le transfert de l'ubiquitine à la protéine. Après formation d'une chaîne d'au moins quatre ubiquitines, le complexe protéine cible/ubiquitine est dégradée au sein du protéasome 26S, permettant le recyclage des acides aminés et de l'ubiquitine.

Image reproduite avec l'autorisation de Springer Nature. Source : Tisdale MJ. "Cachexia in cancer patients." Nature Reviews Cancer, 2002; 2(11):862–871 [10]. Licence n° 6087521492160.

Ce système est un effecteur clef de la protéostase², via la dégradation des protéines mal repliées, endommagées. Il intervient également dans la régulation du cycle cellulaire par la dégradation d'effecteurs comme les cyclines, permet une réponse au stress oxydatif via la lyse de peptides oxydés ou carbonylés, et il participe à la modulation de la signalisation intracellulaire et de la transcription [6,7,9].

2.2 Rationnel anti-cancéreux

Des molécules inhibitrices du protéasome ont été développées dès les années 1990 dans l'idée initiale d'intervenir sur la cachexie liée au cancer. Les études pré-cliniques ont cependant rapidement montré leur effet pro-apoptotique sur des cultures cellulaires cancéreuses [7,10,11].

Plusieurs mécanismes impliqués dans la défaillance des systèmes de survie, de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose sont avancés pour expliquer cet effet :

- Le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) est une protéine de la classe des facteurs de transcription. Il intervient dans la survie et la prolifération cellulaire, la réponse immunitaire, l'inflammation [12]. Son activation dérégulée, courante dans le myélome multiple [13], est responsable de la production de protéines de survie comme BCL-X_L, de mécanismes de chimio-résistance par la production de pompes d'efflux comme MDR1, de production de messagers de prolifération cellulaire comme Myc et la Cycline D1. De plus, NF- κ B a un rôle propre d'antagoniste de p53, protéine suppresseur de tumeur majeure, par compétition croisée pour les coactivateurs transcriptionnels [9].

Le statut activé de NF- κ B est dépendant de sa liaison avec son inhibiteur I κ B α , dont la dégradation par le protéasome est régulée par l'environnement extra-cellulaire (Figure 2). Dans le myélome multiple, on observe une hyperactivité du protéasome qui dégrade I κ B α et induit une activation de NF- κ B constitutive, c'est-à-dire indépendante des signaux extracellulaires [9,11].

² Equilibre dynamique entre la synthèse, le repliement, le transport et la dégradation des protéines, assurant leur qualité, quantité et fonctionnalité nécessaires au bon fonctionnement cellulaire.

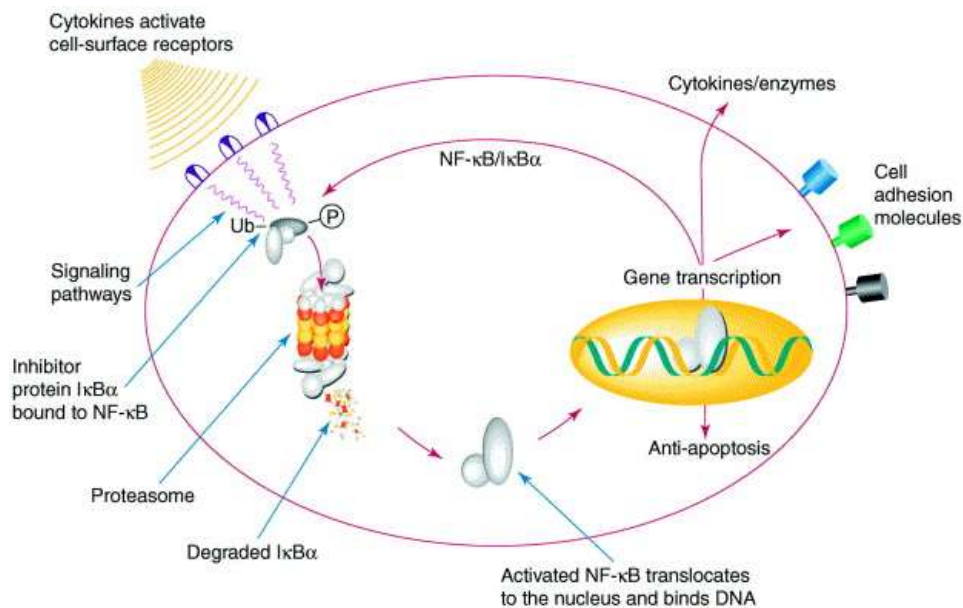


Figure 2 : Activation de NF-κB dépendante du protéasome

NF-κB est inhibé par sa liaison avec IκBα. Sous l'effet de stimulus extra-cellulaires (comme des cytokines pro-inflammatoires, des pathogènes ou des signes de stress cellulaire), IκBα est phosphorylé et devient cible de la voie ubiquitine – protéasome. NF-κB peut alors devenir intra-nucléaire et remplir son rôle de facteur de transcription. Dans le cas du myélome multiple, la dégradation de IκBα devient constitutive, c'est-à-dire indépendante des signaux extra-cellulaires.

Image reproduite avec l'autorisation de Springer Nature. Source : Adams J, Palombella VJ, Elliott PJ. Proteasome Inhibition: A New Strategy in Cancer Treatment. Invest New Drugs. Mai 2000;18(2):109-21.n [14]. Licence n° 6087571254925.

- La kinase c-Jun N-terminal (JNK) fait partie de la famille des MAP kinases. Elle est activée par divers stress cellulaires (stress oxydatif, inflammation, stress du réticulum endoplasmique ...), puis phosphoryle des cibles comme Bcl-2 et Bax qui sont inducteurs d'apoptose. Une inhibition du protéasome conduit à un déséquilibre de la protéostase, responsable de stress oxydatif et de stress du réticulum endoplasmique, avec activation de la voie pro-apoptotique de JNK [9,15].

Dans le myélome multiple, l'activité de production d'immunoglobuline dérégulée des cellules cancéreuses les rend particulièrement sensibles à une altération de la protéostase. En inhibant le protéasome, l'activation constitutive de NF-κB est freinée, supprimant son rôle dans la survie et la prolifération des plasmocytes clonaux. De plus, le stress cellulaire induit conduit à l'activation de JNK et à l'apoptose des cellules cancéreuses.

2.3 Bortezomib et Carfilzomib

Le Bortezomib est un inhibiteur lentement réversible du protéasome 26S. Il s'agit du premier inhibiteur du protéasome disponible sur le marché Français. Dit de première génération, il a obtenu son AMM en 2004. Il était initialement réservé en troisième ligne de traitement [6]. En association avec le Lenalidomide et la Dexaméthasone, il constitue aujourd'hui le traitement d'induction le plus largement utilisé en amont d'une autogreffe de moëlle osseuse pour les patients éligibles, permettant d'obtenir jusqu'à 71% de très bonne réponse partielle ou mieux, à la fin de l'induction [16,17]. Un autre inhibiteur du protéasome de première génération également disponible est l'Ixazomib [6].

Un effet indésirable notable du Bortezomib est la survenue d'une neuropathie périphérique, avec une incidence estimée de 34-54%, dont 8 à 16% de grade 3 ou plus³. Une réduction des doses est nécessaire chez 12% des patients, un arrêt du traitement chez 4 à 8% [18,19,20]. La physiopathologie en jeu n'est pas totalement élucidée, plusieurs anomalies sont mises en avant comme un stress oxydatif mitochondrial, un stress du réticulum endoplasmique, une perturbation du transport axonal [21].

Le Carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération, ayant obtenu son AMM en 2015. Il est actuellement positionné à partir de la seconde ligne de traitement [22]. A la différence des molécules de première génération, le Carfilzomib se lie de façon covalente à l'unité 20S du protéasome, empêchant son activité chymotrypsine-like de façon irréversible [9,11].

L'essai de phase III ASPIRE⁴ (2015), à la base de l'AMM, comparait l'association Carfilzomib – Lenalidomide – Dexaméthasone (KRd)⁵ par rapport à Lenalidomide – Dexaméthasone à partir de la troisième ligne de traitement. L'utilisation du Carfilzomib montrait sa supériorité avec une durée de survie sans progression (PFS) médiane à 26.3 mois IC (23.3; 30.5), contre 17.6 mois IC (15.0; 20.6) dans le bras contrôle ($p < 0.001$). Cette différence de PFS en faveur du Carfilzomib restait significative dans le sous-groupe des patients ayant déjà reçu du Bortezomib [23].

³ La définition des grades d'effets indésirables cités selon la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) est disponible en Annexe 2.

⁴ Un tableau récapitulatif des essais majeurs du Carfilzomib cités est disponible en Annexe 3.

⁵ Les différents schémas de traitement sont détaillés dans l'Annexe 4.

La supériorité du Carfilzomib sur le Bortezomib en termes de PFS a été démontré dans l'essai ENDEAVOR (2016) : le schéma Carfilzomib – Dexaméthasone (Kd) était comparé à la bithérapie Bortezomib – Dexaméthasone (Vd) à partir de la seconde ligne de traitement. Les patients pouvaient recevoir du Carfilzomib même en étant en échec de traitement par Bortezomib après une période de réponse. La PFS médiane était de 18.7 mois IC (15.6 ; na) dans le bras Kd, 9.4 mois IC (8.4 ; 10.4) dans le bras Vd ($p < 0.001$) [24].

Ces premières études de phase III ont révélé un profil de toxicité du Carfilzomib différent des inhibiteurs du protéasome de première génération. Dans ASPIRE, il n'y avait pas de différence d'incidence de neuropathie périphérique entre les groupes KRd et Rd. Cependant, on retrouvait une sur-représentation des cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiopathie ischémique (Table 1) [23].

	Groupe KRd (n=392)		Groupe RD (n=389)	
	<i>Tout grade</i>	<i>Grade ≥ 3</i>	<i>Tout grade</i>	<i>Grade ≥ 3</i>
HTA	56 (14.3%)	17 (4.3%)	27 (6.9%)	7 (1.8%)
Insuffisance cardiaque¹	25 (6.4%)	15 (3.8%)	16 (4.1%)	7 (1.8%)
Cardiopathie ischémique²	23 (5.9%)	13 (3.3%)	18 (4.6%)	8 (2.1%)

Tableau 1 : Effets indésirables d'ordre cardiovasculaire survenus dans l'étude ASPIRE.

Reproduit avec la permission du New England Journal of Medicine, Copyright Massachusetts Medical Society.

¹ : *insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, congestion hépatique, œdème pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance du ventricule droit.*

² : *angine de poitrine, angor instable, syndrome coronarien aigu, coronaropathie, élévation des troponines T, anomalie d'une épreuve de stress, élévation du segment ST ou onde T anormale sur un ECG.*

Dans ENDEAVOR, la comparaison des schémas Kd et Vd souligne deux profils de toxicité distincts. Si le Bortezomib est pourvoyeur de neuropathie périphérique, le Carfilzomib semble plus être responsable d'HTA et d'insuffisance cardiaque (Table 2) [24].

	Groupe KD (n=463)		Groupe VD (n=456)	
	<i>Tout grade</i>	<i>Grade ≥ 3</i>	<i>Tout grade</i>	<i>Grade ≥ 3</i>
Neuropathie périphérique	77 (17%)	10 (2%)	198 (43%)	37 (8%)
HTA	74 (16%)	41 (9%)	28 (6%)	12 (3%)
Insuffisance cardiaque¹	16 (3%)	17 (4%)	5 (1%)	1 (<1%)
Cardiopathie ischémique²	4 (<1%)	8 (2%)	2 (<1%)	7 (2%)

Tableau 2 : Effets indésirables d'ordre cardiovasculaires et tableaux de neuropathies périphériques survenus dans l'étude ENDEAVOR.

Tableau reproduit avec l'autorisation de Elsevier. Source : Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. The Lancet Oncology. janv 2016;17(1):27-38. [24]. Licence n° 6090210514680.

¹ : baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque aiguë, OAP, insuffisance cardiaque chronique, reflux hépato-jugulaire, défaillance ventriculaire droite, défaillance ventriculaire gauche

² : angine de poitrine, SCA, augmentation des troponines T, coronaropathie, cardiomyopathie de stress

2.4 Schémas d'administration du Carfilzomib

Le Carfilzomib se délivre en cycles de traitement de 28 jours. Il est administré par voie intra-veineuse. Le premier schéma validé est celui de l'essai ASPIRE : après deux premières doses à 20 mg/m², la posologie définitive est de 27 mg/m² à J1, J2, J7, J8, J15 et J16 de chaque cycle, avec une durée d'infusion de 10 minutes. Cette administration bi-hebdomadaire est couramment appelée « biweekly » [23,25] (Figure 3).

Des études pré-cliniques ont cependant montré qu'une administration du traitement sur 30 minutes améliorait sa tolérance [26]. Le schéma biweekly a donc pu être adapté à 56 mg/m², comme dans l'essai ENDEAVOR [24].

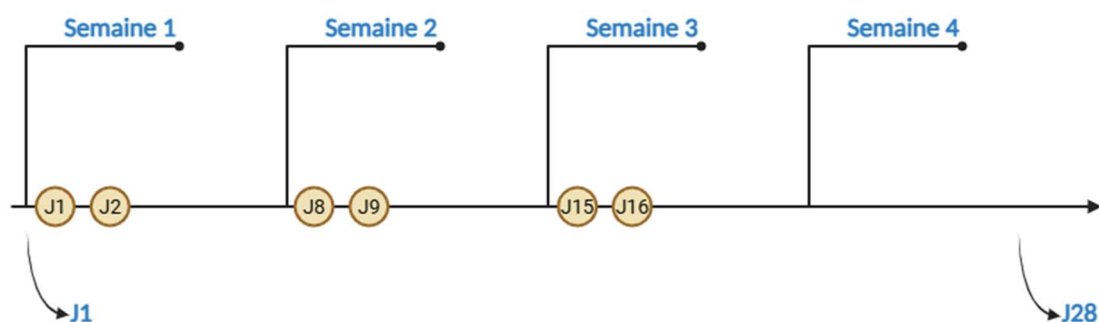


Figure 3 : Schéma biweekly.

Le Carfilzomib peut être administré à 27 mg/m² ou 56 mg/m² à J1, J2, J7, J8, J15 et J16.

Réalisé avec BioRender.

Dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients, un schéma d'administration weekly (J1 J8 J15) a été évalué (Figure 4). La dose maximale tolérée du Carfilzomib en association Kd est de 70 mg/m² [25]. Au sein de l'essai de phase III ARROW, le schéma Kd en weekly 70 mg/m² a été comparé au schéma en biweekly 27 mg/m². Les profils de toxicité étaient similaires, mais le schéma weekly 70 mg/m² se montrait plus efficace avec un taux de réponse globale (ORR) de 62.9% IC (56.5 ; 69) contre 40.8% (34.5 ; 47.3) [27].

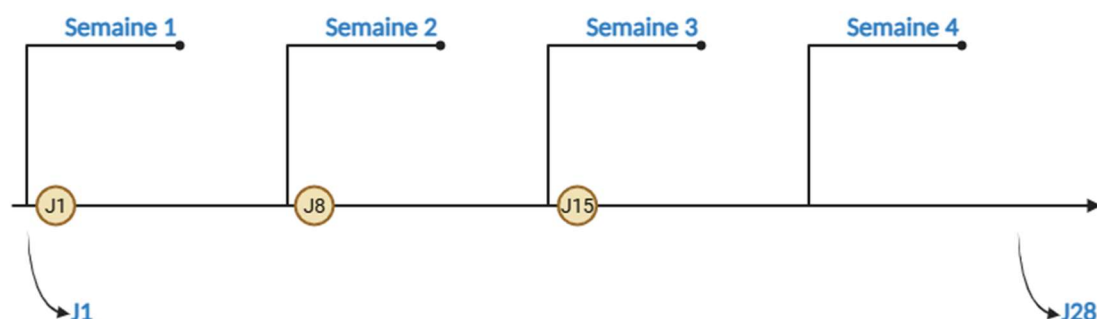


Figure 4 : Schéma weekly.

Réalisé avec BioRender.

Des études de phase 1 ont établi qu'en combinaison avec un immunomodulateur (dit « IMiD », comme le lenalidomide ou le polamidomide), la dose de Carfilzomib en weekly permettant d'obtenir un profil efficacité/sécurité satisfaisant était de 56 mg/m² [28,29]. Quelques années plus tard, l'essai ARROW2 comparait le schéma KRd en weekly (56 mg/m² sur 30 minutes) et biweekly (27 mg/m² sur 10 minutes). Il n'y avait pas différence en termes de taux de réponse globale, le critère de jugement principal de l'étude. Le schéma weekly permettait d'obtenir des réponse plus profondes (26.8% de réponse

complète en weekly contre 23% en biweekly ; 21.5% de maladie résiduelle négative en weekly contre 18.1% en biweekly). Les profils de toxicité étaient comparables, avec notamment 21.5% d'HTA de tout grade et 9.4% de grade 3 dans le schéma weekly, contre 24.2% et 10% respectivement dans le schéma biweekly [30].

Des démarches similaires ont permis de valider l'utilisation du Carfilzomib en schéma weekly 70 mg/m² en association avec le Daratumumab et la Dexaméthasone (DKd) [31], ou encore avec le Cyclophosphamide et la Dexaméthasone (KCd) [32].

Le Carfilzomib est désormais utilisé couramment en schéma weekly, aux doses de 56 ou 70 mg/m² selon les associations de traitement, et au cas par cas selon les risques d'effets indésirables appréciés par le clinicien.

3 La toxicité cardiovasculaire du Carfilzomib

3.1 Physiopathologie

3.1.1 Protéostase et maladies cardiovasculaires

Parmi les mécanismes physiopathologiques proposés pour expliquer les maladies cardiovasculaires liées à l'âge, l'altération progressive de la protéostase constitue une piste pertinente.

Le vieillissement est marqué par une accumulation de protéines mal repliées ou oxydées, d'une diminution des protéines chaperonnes (utiles à la bonne conformation des protéines et prévenant leur adhérence entre elles), et d'un déclin de l'activité protéosomale [33,34]. En conséquence, des agrégats protéiques apparaissent et doivent être dégradés par autophagie, mécanisme complémentaire du protéasome. Cette perte d'homéostasie protéique est bien décrite dans les maladies neurodégénératives, mais elle concerne également les cardiomyocytes, dont l'intégrité contractile et électrique dépend d'un appareil sarcomérique particulièrement sensible au stress protéotoxique [33].

Les cardiomyocytes sont rendus vulnérables par une altération de la protéostase à plusieurs autres niveaux. Leur statut post-mitotique ne leur permet pas d'évacuer les agrégats protéiques ou les peptides oxydés par division cellulaire [33]. Ils présentent également une activité métabolique intense via leur activité contractile, responsable de la formation d'agents protéotoxiques, notamment des radicaux libres [6,35].

Sur des coupes histologiques myocardiques de patients atteints de fibrillation atriale, de cardiomyopathie hypertrophique, de maladie valvulaire mitrale, de cardiopathie ischémique, il a été observé une perte de la structure sarcomérique et une augmentation des vacuoles d'autophagie, suggérant une dégradation accrue des protéines contractiles par autophagie lorsque le système ubiquitine-protéasome est défaillant [33]. Ces différentes pathologies cardiaques semblent donc partager une altération des voies de dégradation protéique.

Le stress oxydatif, accru au cours du vieillissement, de l'insuffisance cardiaque ou lors d'épisodes d'ischémie/reperfusion, module directement l'activité du protéasome [36]. Pour un niveau de stress modéré, l'activité du protéasome va être augmentée : réponse adaptée pour éliminer les protéines oxydées. Cela aura également pour conséquence d'activer des voies délétères, comme le NF- κ B, étape nécessaire à l'hypertrophie myocardique [37,38]. Si le stress oxydatif devient élevé, l'activité du protéasome diminue. La carbonylation et d'autres réactions d'oxydation des unités 19S et 20S empêchent leur bon fonctionnement. Il y a accumulation de protéines marquées à l'ubiquitine, de protéines oxydées, majorant encore d'avantage le stress oxydatif, ce qui mène, in fine, à l'apoptose [38].

L'implication du système ubiquitine-protéasome dans les maladies cardiovasculaires ne se limite donc pas à son rôle dans la dégradation des protéines oxydées ou mal repliées. Il participe activement au remodelage myocardique, notamment dans les phases précoces d'hypertrophie pathologique. Une activation excessive du protéasome a été observée dans des modèles de surcharge de pression, favorisant l'hypertrophie ventriculaire gauche. À l'inverse, une inhibition modérée du protéasome peut prévenir ou limiter cette hypertrophie, en réduisant la dégradation de protéines structurales et de régulateurs du cycle cellulaire [39,40]. Toutefois, une inhibition trop marquée entraîne une accumulation de protéines ubiquitinées et une toxicité cardiaque, soulignant la nécessité d'un équilibre fin dans la modulation de la voie ubiquitine protéasome.

Sur la base du rôle de NF- κ B dans le remodelage cardiaque, les inhibiteurs du protéasome ont été explorés comme piste thérapeutique. Des modèles animaux mimant des cardiopathies acquises à l'âge adulte avec hypertrophie du ventricule gauche (cardiopathie hypertensive, cardiopathie ischémique, sténose aortique) ont été utilisés. L'utilisation de molécules inhibitrices du protéasome (différentes du Bortezomib et du Carfilzomib) a permis de réduire le remodelage cardiaque et de préserver la fraction

d'éjection. Les auteurs insistent sur la nécessité d'une inhibition sous-maximale pour éviter un effet toxique [41,42,43].

3.1.2 Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale désigne une altération des fonctions physiologiques normales de l'endothélium, fine couche cellulaire tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins. Elle se traduit classiquement par une diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium, secondaire à une baisse de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), puissant vasodilatateur, et s'accompagne d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique favorisant la progression des maladies cardiovasculaires [44,45,46]. Deux isoformes principales de la NO synthase (NOS) régulent la production de NO : l'eNOS, constitutive, sensible aux flux calciques intracellulaires, et l'iNOS, inductible en contexte inflammatoire, indépendante du calcium et générant de grandes quantités de NO. Dans un environnement riche en espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'excès de NO produit par l'iNOS peut conduire à la formation de peroxynitrite, molécule hautement réactive responsable de l'"uncoupling" de l'eNOS⁶, limitant ainsi davantage la production de NO et amplifiant la dysfonction endothéliale [47].

Le système ubiquitine-protéasome (UPS) intervient à plusieurs niveaux dans ce processus. Outre la régulation de la dégradation des NOS, il contrôle l'activation de voies inflammatoires majeures, en particulier NF- κ B, modulant ainsi l'expression de cytokines et de molécules d'adhérence endothéliales (ICAM-1, VCAM-1). L'UPS constitue donc un acteur clé de la physiopathologie vasculaire, dont l'altération peut contribuer à la progression des maladies cardiovasculaires [48].

⁶ Situation où l'eNOS, au lieu de produire du NO, génère préférentiellement des espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme l'anion superoxyde.

3.2 Schémas weekly vs biweekly

L'expérience acquise au fil des années a permis de préciser le risque cardiovasculaire lié au Carfilzomib et de mettre en évidence des facteurs de risque associés. Dans ce contexte, et sachant que l'impact des inhibiteurs du protéasome varie selon la dose et le stade de la cardiopathie, l'évaluation comparative des différents schémas thérapeutiques prend tout son sens.

En 2021, une étude rétrospective américaine exploitant la base de données SEER-Medicare permettait de mesurer en vie réelle l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires (CVAEs) de 815 patients traités par Carfilzomib, dont 38% en schéma weekly, 68% en schéma bi-weekly. En comparaison avec d'autres patients traités sur la même période pour un myélome multiple sans recours à cet inhibiteur du protéasome, le traitement par Carfilzomib était associé à un hazard ratio (HR) de 1.41 pour la survenue d'évènements d'ordre cardiovasculaires : le HR était de 3.33 pour l'HTA, 1.47 pour l'insuffisance cardiaque, 1.45 pour une coronaropathie. Le schéma de traitement en weekly était moins pourvoyeur de ces effets indésirables, avec un hazard ratio vis-à-vis du schéma biweekly de 0.76 ($p=0.0051$). Les facteurs de risque identifiés, outre le schéma bi-hebdomadaire, étaient un âge supérieur à 75 ans, l'obésité, les comorbidités cardiovasculaires pré-existantes. Ces CVAEs se déclaraient précocement, avec un délai moyen de 3.1 mois, ils étaient exceptionnels après 12 mois [49].

Une analyse post-hoc de 2020 des essais ENDEAVOR [24], ARROW [27] et CHAMPION-1 [24] comparait l'efficacité et la sécurité des schémas weekly et biweekly de l'association Kd. On ne retrouvait pas de différence significative sur les données d'efficacité, avec par exemple un ORR de 69.9% IC(61.7 ;77.2) pour Kd weekly contre 72.4% IC(65.9 ;78.2) pour Kd biweekly. Le schéma hebdomadaire semblait mieux toléré, avec 67.6% d'effets indésirables de grade 3, contre 85.3% pour le schéma bi-hebdomadaire (CVAEs repris dans le tableau 3) [50].

	Kd (70 mg/m²) weekly n=145	Kd (56 mg/m²) biweekly n=217
Insuffisance cardiaque		
Tout grade	5 (1.4%)	19 (8.8%)
Garde ≥ 3	2 (1.4%)	11 (5.1%)
HTA		
Tout grade	27 (18.6%)	69 (31.8%)
Garde ≥ 3	8 (5.5%)	34 (15.7%)
Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement	15 (10.3%)	30 (13.8%)

Tableau 3 : CVAEs rapportés entre les schéma Kd weekly et biweekly dans ARROW, CHAMPION-1 et ENDEAVOR

Tableau adapté de : Mateos MV, Iskander K, Mezzi K, et al. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. Cancer Medicine. 2020;9(9):2989–2996 [50].
Article sous licence CC BY.

Cette différence se retrouve également dans le sous-groupe des patients fragiles étudié par Facon et al. La fragilité y était définie selon une adaptation du score IMWG (incluant l'âge, le Performance Status et l'indice de comorbidité de Charlson). Dans cette analyse post-hoc, l'efficacité était comparable entre les schémas hebdomadaires et bi-hebdomadaires (ORR de 67 % pour Kd 70 mg/m² weekly contre 66-78 % pour Kd 56 mg/m² / KRd 27 mg/m² biweekly). En revanche, la tolérance apparaissait plus favorable avec le schéma hebdomadaire, qui présentait une proportion moindre d'événements indésirables de grade ≥ 3 (67 % vs 81 et 87 %) et d'interruptions de traitement pour toxicité (17 % vs 27 et 28 %). Ainsi, même chez les patients fragiles, le schéma weekly semble offrir un meilleur rapport bénéfice-risque, notamment sur le plan cardiovasculaire, sans perte d'efficacité [51].

3.3 La place de l'échocardiographie transthoracique (ETT)

L'ETT, imagerie ultrasonore du cœur et des gros vaisseaux selon différents axes, est un examen non-invasif, rapide et peu coûteux. Il s'agit de l'outil de référence pour l'évaluation de la fonction cardiaque en cardio-oncologie. Dans le contexte du Carfilzomib, l'ETT est indispensable avant sa mise en place, et doit être répétée régulièrement pour dépister précocement une toxicité cardiaque. Les recommandations de la Société

Européenne de Cardiologie (ESC) de 2022 préconisent une surveillance échocardiographique tous les trois mois chez les patients exposés [52].

L'intérêt du suivi échocardiographique sous Carfilzomib est étayé dans la littérature. Une étude de cohorte de 2017 sur 136 malades rapporte une diminution de la FEVG (à savoir de minimum 5% si signe d'insuffisance cardiaque ou de 10% si asymptomatique) chez 16,3 % des patients, réversible en moyenne sous deux mois après interruption du traitement et instauration d'un traitement adapté [53].

Dans une approche prospective, Makris et al. ont évalué la mécanique cardiaque de 48 patients traités par Calfilzomib en schéma bi-weekly par ETT séquentielles à 3 et 6 mois. Les signes précoces de toxicité à trois mois consistaient en une altération de la fonction contractile du ventricule gauche dans un ou plusieurs segments de ceux utilisés pour la mesure de strain longitudinal global (SLG), et des signes de remodelage de l'oreillette gauche. A 6 mois, on retrouvait une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et des signes de dysfonction du ventricule droit. Par ailleurs, aucun des patients présentant un SLG < -18 ou un taux de strain auriculaire > 1.71 n'ont développés d'hypertension artérielle [54].

4 Objectif

Aucune donnée publiée à ce jour ne permet de comparer formellement la tolérance du Carfilzomib en schéma hebdomadaire entre différentes posologies. Aussi, nous présentons ici les données de vie réelle issues de la prise en charge des patients atteints de myélome multiple au CHU de Lille.

Compte tenu du rôle central de l'échocardiographie dans la détection précoce des altérations cardiaques liées aux traitements, nous avons également conduits une analyse spécifique des ETT séquentielles disponibles chez les patients traités au CHU de Lille.

Ainsi, l'objectif de ce travail est double : (1) comparer la tolérance cardiovasculaire du Carfilzomib administré en schéma hebdomadaire selon différentes posologies et associations en conditions de vie réelle, et (2) évaluer, par l'analyse d'ETT séquentielles, la dynamique des paramètres cardiaques afin d'identifier des marqueurs de toxicité.

Matériel et méthodes

1 Cohorte rétrospective

1.1 Patients

Pour répondre à nos objectifs, nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle. Pour la création de la cohorte de patients, nous avons extrait de notre logiciel de prescription de chimiothérapie ChimioWeb® tous les patients traités pour un myélome multiple au CHU de Lille inclus dans des schémas de traitement avec du Carfilzomib en schéma weekly, de janvier 2018 à décembre 2023 inclus. Toutes les associations incluant du Carfilzomib en schéma hebdomadaire étaient prises en compte.

Les patients ayant reçu une première perfusion effective de Carfilzomib étaient inclus. Les patients ayant eu des doses autres que 56 et 70 mg/m² en première dose ont été exclus. Aucune restriction sur l'âge, la ligne de traitement, le nombre de cycles reçus, l'exposition antérieure à des inhibiteurs du protéasome ou des traitements cardiotoxiques comme les anthracyclines n'a été faite.

Au total, 77 patients étaient retenus : 42 dans le groupe 70 mg/m², 35 dans le groupe 56 mg/m².

1.2 Données

Nous avons utilisé les données recueillies dans le cadre de la prise en charge individuelle des patients dans notre service, conformément au Règlement Général sur la Protection des Données.

1.2.1 Critères d'exposition et démographie de la cohorte

Pour l'exposition, nous avons recueilli : le schéma de traitement reçu, le nombre de cycles administrés, la meilleure réponse obtenue selon l'IMWG, la durée de réponse, le rang de la ligne de traitement, le statut de traitement de « Bridging » vers des CAR-T-cells, l'exposition antérieure à des anthracyclines. Si un changement de posologie du Carfilzomib était effectué, nous avons suspendu le recueil à cette date.

Vis-à-vis des données démographiques, nous avons recueilli pour chaque patient : l'âge au pied du premier cycle, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents cardiovasculaires, ces deux dernières notions étant détaillées ci-après.

1.2.1.1 Facteurs de risque cardiovasculaire

Nous avons pris en compte plusieurs paramètres :

- Le sexe masculin, identifié comme facteur de risque indépendant de complications cardiovasculaires.
- L'âge : même si ce paramètre ne s'applique pas de la même façon en fonction du sexe [56,57], nous avons choisi un cut-off unique de ≥ 65 ans.
- Tabagisme : nous avons pris en compte le tabagisme actif non sevré, et le tabagisme actif sevré pour un nombre de paquets-années > 8 ans [58].
- Dyslipidémie : nous ne disposons pas d'examen des anomalies lipidiques pour nos patients. Nous avons recherché si la dyslipidémie était un antécédent renseigné dans la cohorte, et si les patients étaient sous traitement hypolipémiant.
- Obésité : défini par un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m².
- HTA : nous avons considéré les patients avec un diagnostic d'HTA renseigné à la baseline.
- Diabète : patient connu pour un diabète de type 1 ou 2 au pied du traitement.
- Insuffisance rénale chronique : nous avons retenu le critère d'une insuffisance rénale chronique à un stade $\geq$ III [59].

1.2.1.2 Antécédents cardiovasculaires

Les antécédents cardiovasculaires retenus étaient : hypertension artérielle, cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, angor stable ou revascularisation), insuffisance cardiaque (systolique ou diastolique), troubles du rythme et de la conduction (fibrillation atriale, flutter, tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, dispositif implantable), valvulopathie significative (sténose ou régurgitation modérée à sévère), antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, et artériopathie périphérique. Les valvulopathies significatives sont définies comme des atteintes au moins modérées à sévères documentées à l'échocardiographie, incluant les sténoses (aortique $\leq 1,5$ cm², mitrale $\leq 1,5$ cm²) et les insuffisances valvulaires modérées ou sévères (aortique, mitrale, tricuspide, pulmonaire), selon les recommandations ESC [60].

1.2.2 Données de tolérance

Pour les données de tolérance du traitement, les évènements cardiovasculaires indésirables (CVAEs) ont été classés comme suit : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque (incluant les œdèmes aigus pulmonaires), coronaropathie (angor stable, syndrome coronaire aigu ou revascularisation), troubles du rythme et de la conduction et mortalité cardiovasculaire (Table 4). Ces évènements ont été identifiés par un lecteur unique et classés par grade selon la CTCAE v5. Les cas d'arrêt du traitement pour toxicité d'ordre cardiovasculaire inacceptable ont été répertoriés.

CVAEs	Éléments recherchés dans les données de suivi	
Hypertension artérielle	▪ Mise en place d'un traitement anti-hypertenseur ▪ Modification d'un traitement anti-hypertenseur existant en termes de posologie, molécules, association ▪ TA $\geq$ 160/100 mmHg lors de la prise en charge hospitalière⁷ ▪ Valeurs de mesure ambulatoire (MAPA) : Diurne $\geq$ 135/58 mmHg ; Nocturne $\geq$ 120/70 mmHg ; 24h $\geq$ 130/80 mmHg ▪ Automesure à domicile : moyenne $\geq$ 130/80 mmHg	
	Grade 2 ⁸	. TA 140 – 159 / 90 – 99 mmHg . Introduction d'une monothérapie
	Grade 3	. TA $\geq$ 160/100 mmHg . Plus d'un traitement anti-hypertenseur
	Grade 4	. Intervention urgente nécessaire devant une crise hypertensive, une hypertension maligne
Insuffisance cardiaque	▪ Hospitalisation pour décompensation cardiaque ou OAP. ▪ Introduction ou intensification d'un traitement spécifique (diurétiques, IEC ARA2, bêta-bloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes). ▪ Baisse de la FEVG $\geq$10 % et $<$50 %, ou diminution relative du GLS $>$15 % sur les ETT séquentielles. ▪ BNP/NT-proBNP⁹ élevés ou en élévation significative avec corrélation clinique.	

⁷ Compte tenu de l'incertitude entourant la mesure standardisée et répétée de la pression artérielle en contexte d'hospitalisation ambulatoire, nous avons retenu un seuil plus élevé que celui proposé par les dernières recommandations de l'ESC 2024 [55].

⁸ Le grade 1 (TA 120 - 139 / 70 – 89 mmHg) ne correspond pas à nos définitions seuils.

⁹ Pas de prélèvement systématique de ces marqueurs au cours du suivi.

	Grade 1	. Elévation isolée des BNP/NT-proBNP ou anomalie d'imagerie isolée
	Grade 2	Symptômes survenant lors d'une activité physique modérée ou à l'effort
	Grade 3	. Hospitalisation . Symptôme pour une activité physique faible ou au repos
	Grade 4	. Conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée
Coronaropathie	▪ Hospitalisation pour angor instable ou syndrome coronaire aigu (SCA). ▪ Mise en évidence d'une sténose coronarienne significative (>50 %) à l'imagerie ou coronarographie. ▪ Revascularisation coronaire (angioplastie, stent, pontage). ▪ Mise en route ou intensification d'un traitement anti-ischémique spécifique. ▪ Signes cliniques évocateurs d'angor ou équivalent angineux.	
	Grade 2	. Angor stable contrôlé
	Grade 3	. Angor instable, syndrome coronarien aigu . Revascularisation coronaire
	Grade 4	. Infarctus massif, choc cardiogénique
Troubles du rythme et de la conduction	▪ Documenté à l'ECG (FA, flutter, tachycardie ventriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystolie ventriculaire/supraventriculaire cliniquement significative). ▪ Recours à une cardioversion, à un dispositif implantable (pacemaker, DAI) ou hospitalisation pour trouble du rythme.	
	Grade 2	. Symptômes modérés, traitement oral
	Grade 3	. Hospitalisation, nécessité de cardioversion / pacemaker / dispositif implantable
	Grade 4	. Conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée

Tableau 4 : Définition des CVAEs

Pour l'évaluation qualitative de la fonction cardiaque, nous avons compilé les données d'ETT réalisées en pré-thérapeutique (ETT de baseline) et durant le traitement. Aucune donnée n'était disponible pour un patient du groupe 70 mg/m². Les comptes-rendus des patients ayant effectué leur suivi cardiologique en dehors du CHU de Lille n'étaient pour l'ensemble pas assez détaillés pour permettre l'analyse. Certains patients n'ont pas bénéficié du traitement assez longtemps pour avoir une ETT de contrôle selon les habitudes de prescription du service. De plus, tous les paramètres ne sont pas rendus sur les comptes-rendus. Le SLG notamment est une mesure parfois difficilement réalisable.

70 ETT de baseline étaient exploitables. 36 patients du groupe 70 mg/m² disposaient de données pour une deuxième ETT, 34 dans le groupe 56 mg/m². Une troisième ETT était disponible pour 14 patients du groupe 70 mg/m², 6 pour le groupe 56 mg/m².

Les paramètres recueillis dans les comptes-rendus sont compilés dans l'Annexe 5.

2 Analyse de données

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, les variables quantitatives par leur moyenne (avec écart-type) ou leur médiane (avec l'écart interquartile IQR) selon leur distribution.

Les comparaisons entre les groupes 56 et 70 mg/m² ont été réalisées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et par un test t de Student pour les variables quantitatives. La survie sans progression a été représentée par des courbes de Kaplan-Meier et comparée par un test du log-rank.

Les données manquantes n'ont pas fait l'objet d'imputation et les analyses ont été réalisées en données disponibles. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel Rstudio (v2025.05.0).

Résultats

1 Flowchart

Entre janvier 2018 et décembre 2023, 80 patients ont reçu du Carfilzomib en schéma hebdomadaire au CHU de Lille. Trois patients ont été exclus n'ayant pas reçu des doses de 56 ou 70 mg/m² (1 patient : 27 mg/m² ; 2 patients : 36 mg/m²). La cohorte finale comptait 77 patients : 41 patients dans le groupe 70 mg/m² et 36 patients dans le groupe 56 mg/m². Les différentes associations thérapeutiques, le statut de traitement de bridging et la disponibilité des échocardiographies transthoraciques (ETT) séquentielles sont détaillés dans la figure de Flowchart ci-dessous.

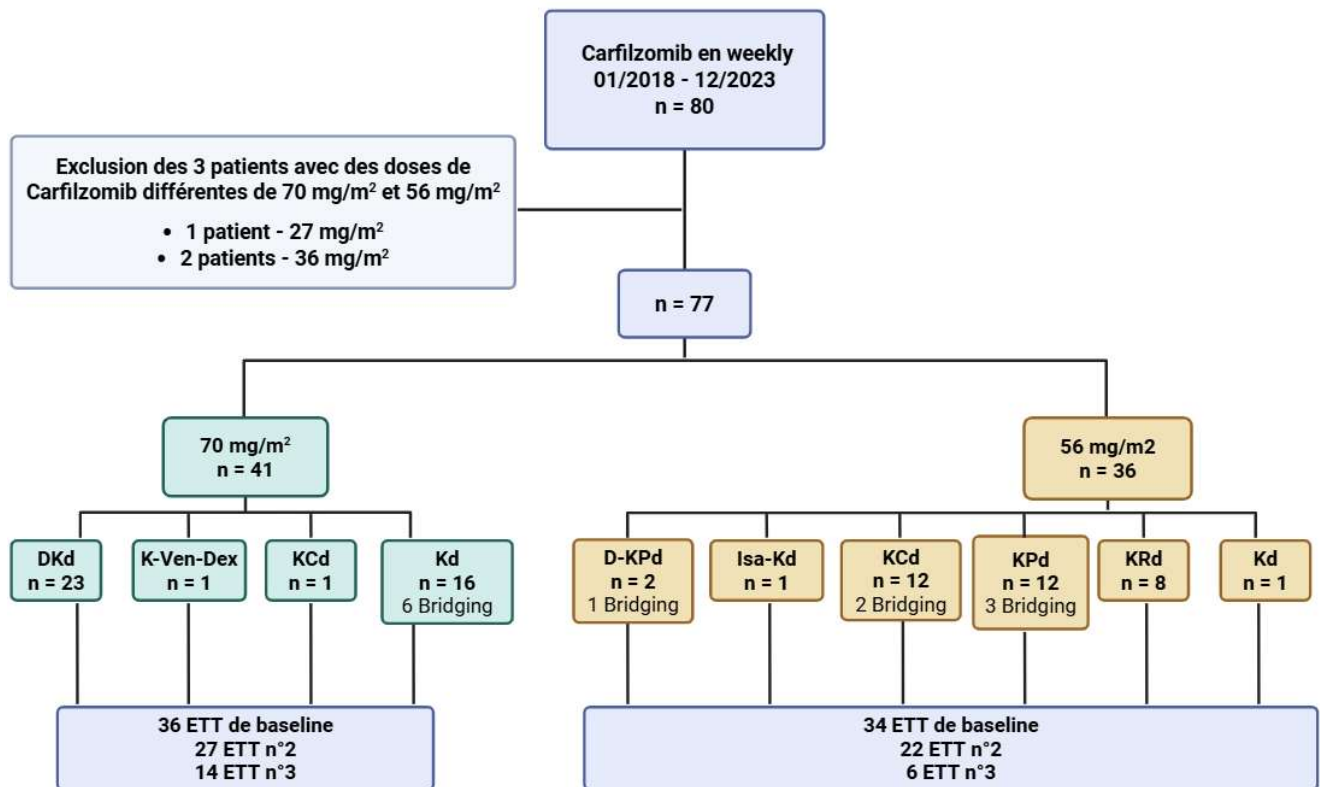


Figure 5 : Flow chart de la cohorte

DKd : Daratumumab, Carfilzomib, Dexamethasone ; **K-Ven-Dex** : Carfilzomib, Venetoclax, Dexamethasone ; **KCd** : Carfilzomib, Endoxan, Dexamethasone ; **Kd** : Carfilzomib Dexamethasone ; **D-KPd** : Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone ; **Isa-Kd** : Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethasone ; **KPd** : Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone ; **KRd** : Carfilzomib, Lenalidomide, Dexaméthasone
 Détail des schémas de traitement en Annexe 4. Réalisée avec BioRender

2 Données démographiques

	Total	Groupe 70 mg/m ²	Groupe 56 mg/m ²
<i>Effectif</i>	77	41	36
<i>Age médian (ans, IQR)</i>	66 [55 ; 73]	66 [62; 73]	62.5 [52 ; 71]
<i>Hommes</i>	39 (51%)	19 (46%)	20 (56%)
<i>Femmes</i>	38 (49%)	22 (54%)	16 (44%)
<i>Médiane du nombre de cycles administrés (IQR)</i>	6 [3 ; 14]	7 [3 ; 20]	3,5 [2 ; 8,3]
<i>Durée de réponse en mois (médiane et IQR)</i>	4 [1 ; 13]	6 [2 ; 20]	3 [0.75 ; 8]
<i>Ligne de traitement (médiane et IQR)</i>	3 [2 ; 4]	3 [2 ; 4]	3.5 [3 ; 4]

Tableau 5 : Caractéristiques générales de la population

Facteur de risque cardiovasculaire	Effectif total n=77	Groupe 70 mg/m ² n=41	Groupe 56 mg/m ² n=36
<i>Age ≥ 65 ans</i>	46 (60%)	26 (63%)	20 (56%)
<i>Sexe masculin</i>	39 (51%)	19 (46%)	20 (56%)
<i>Tabagisme</i>	26 (34%)	16 (39%)	10 (28%)
<i>Dyslipidémie</i>	15 (19%)	8 (22%)	15 (19%)
<i>Obésité</i>	14 (18%)	5 (14%)	9 (22%)
<i>HTA</i>	40 (52%)	22 (54%)	18 (50%)
<i>Diabète</i>	9 (12%)	6 (15%)	3 (8%)
<i>Insuffisance rénale chronique de stade ≥ III</i>	39 (51%)	19 (46%)	20 (56%)
<i>Nombre de facteurs de risque (médiane et IQR)</i>	2 [2 ; 4]	3 [2 ; 4]	2 [1 ; 4]

Tableau 6 : Caractéristiques de la population : facteurs de risque cardiovasculaires

L'âge médian de l'ensemble des patients est de 66 ans, avec une tendance à un âge médian plus élevé dans le groupe 70 mg/m² (66 ans [62 ; 73] vs 62.5 ans [52 ; 71]). La répartition des deux sexes est équilibrée entre les groupes. Le nombre de cycles administrés médian pour tous les patients est de 6 [3 ; 14]. Ce chiffre est plus élevé dans le groupe 70 mg/m² (7 [3 ; 20]) que dans le groupe 56 mg/m² (3.5 [2 ; 8.3]). La durée médiane de réponse est de 4 [1 ; 13] mois, avec une tendance à être plus longue dans le groupe 70 mg/m² (6 [2 ; 20] mois) que dans le groupe 56 mg/m² (3 [0,75 ; 8] mois). La ligne médiane d'administration est de 3 [2 ; 4], identique entre les deux groupes (tableau 5).

Dans la cohorte totale, la majorité des patients présente au moins un facteur de risque cardiovasculaire, avec une médiane de 2 [2 ; 4] facteurs par patient. Globalement, la charge en facteurs de risque est similaire entre les deux groupes, avec toutefois une tendance à davantage de tabagisme et de diabète dans le groupe 70 mg/m², et davantage d'obésité et d'insuffisance rénale chronique dans le groupe 56 mg/m² (table 6).

Antécédents cardiaques et cardiovasculaires	Effectif total n=77	Groupe 70 mg/m² n=41	Groupe 56 mg/m² n=36
<i>HTA</i>	40 (52%)	22 (54%)	18 (50%)
<i>Cardiopathie ischémique</i>	3 (4%)	0	3 (8%)
<i>Insuffisance cardiaque</i>	7 (9%)	2 (5%)	5 (14%)
<i>Trouble du rythme et de la conduction</i>	5 (6%)	2 (5%)	3 (8%)
<i>Valvulopathie significative</i>	3 (4%)	1 (2%)	2 (6%)
<i>AVC/AIT</i>	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)
<i>AOMI</i>	1 (1%)	0	1 (3%)
<i>Exposition aux anthracyclines</i>	6 (8%)	1 (2%)	5 (14%)

Tableau 7 : Caractéristiques de la population : comorbidités cardiovasculaire

La moitié des patients présentait une hypertension artérielle au début du traitement, avec une répartition semblable entre les deux groupes. En revanche, les cardiopathies ischémiques, diagnostics d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction, valvulopathies et expositions antérieures aux anthracyclines étaient plus fréquentes dans le groupe 56 mg/m² (table 7).

3 Données d'efficacité du traitement

3.1 Réponse au traitement

	Total (n=77)	Groupe 70 mg/m ² (n=41)	Groupe 56 mg/m ² (n=36)
Meilleure réponse :			
. CR	7 (8.8%)	0	6 (17.1%)
. CRs	1 (1.3%)	1 (2,4%)	0
. PD	73 (16.3%)	6 (14.3%)	7 (20%)
. PR	21 (26.3%)	11 (26.2%)	9 (25.7%)
. SD	12 (15%)	7 (16.7%)	4 (11.4%)
. VGPR	26 (32.5%)	16 (40.5%)	10 (25.7%)
→ ORR :	68.8%	68,3%	69.4%

Tableau 8 : Réponse au traitement

CR : réponse complète ; CRs : réponse complète stringente ; PD : maladie progressive ; PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; VGPR : très bonne réponse partielle ; ORR : taux de réponse globale.

Parmi les 77 patients inclus, le taux de réponse globale (ORR) est de 68,8 %, sans différence notable entre le groupe 70 mg/m² (68,3 %) et le groupe 56 mg/m² (69,4 %). On observe plus de réponse complète (stringente ou non) dans le groupe 56 mg/m² (17.1% contre 2.4%), mais plus de très bonne réponse partielle dans le groupe 70 mg/m² (40.5% contre 25.7%), (table 8). Cette différence peut s'expliquer par le fait que le statut de réponse complète nécessite la réalisation d'un myélogramme, qui n'est en général pas réalisé en dehors d'essais cliniques.

Les 12 patients ayant reçu du Carfilzomib en bridging ont reçu un nombre de cycles médian de 2.5 [2 ; 3], avec un taux de réponse global de 58.3%. De façon semblable à l'ensemble de la cohorte, l'âge moyen de ce groupe était de 62.2 (DS 11.2) ans, avec autant d'hommes que de femmes traités (Tableau 9).

Effectif	Age moyen (ans)	Sexe	Schéma	Nombre de cycles (Médiane, IQR)	ORR%
12	62.2 (DS 11.2)	6 Hommes 6 Femmes	. Dara-KPD n=1 . KCd n = 2 . Kd n = 6 . KPd n = 3 . 56 mg/m ² n = 6 . 70 mg/m ² n = 6	2.5 [2 ; 3]	58.3%

Tableau 9 : Caractéristiques générales et taux de réponse des patients recevant du Carfilzomib en bridging de CarT-cells

3.2 Survie sans progression

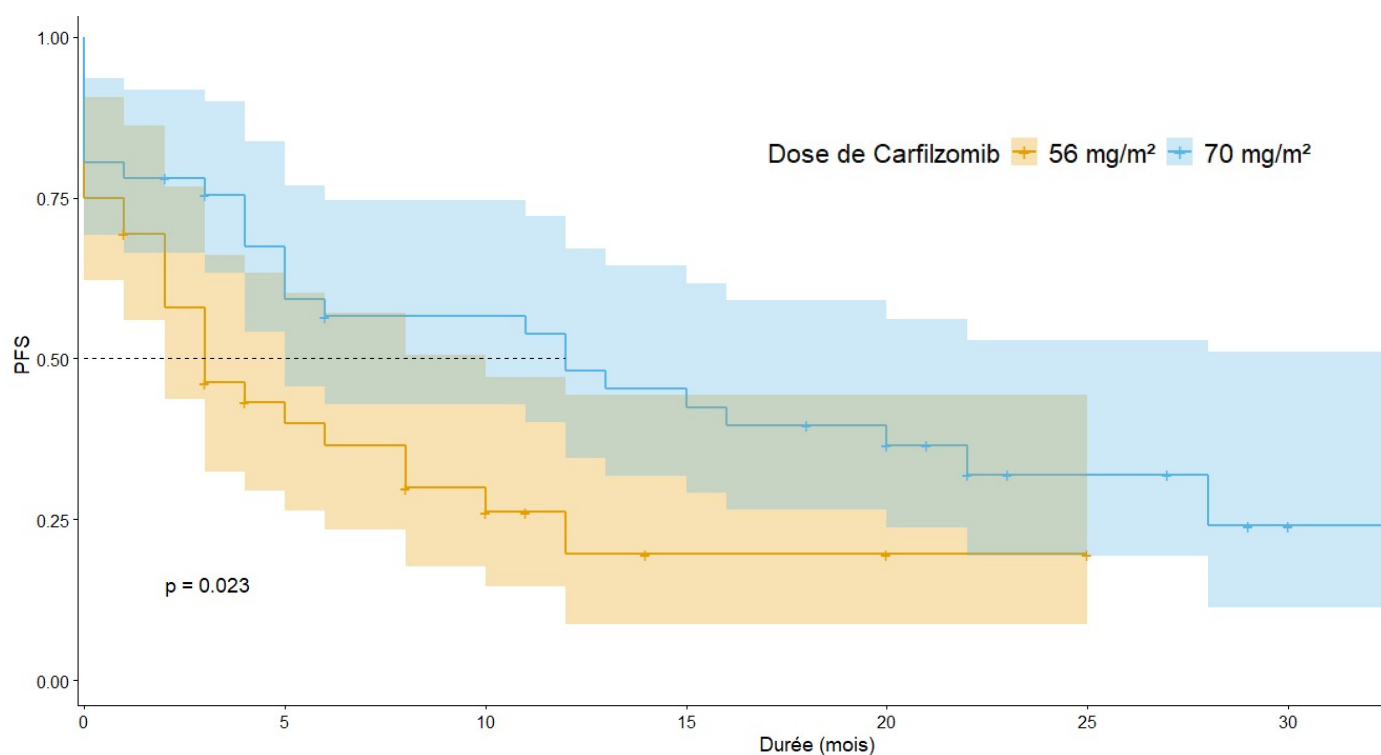


Figure 6 : Courbes de survie sans progression des groupes 56 mg/m² et 70 mg/m²

Les médianes de survie sans progression sont significativement différentes entre les deux groupes (p=0.023) : mesurée à 4 mois dans le groupe 56 mg/m², elle est de 12 mois dans le groupe 70 mg/m² (Figure 6).

Le traitement de bridging n'est pas conduit comme un traitement classique : il est mené jusqu'à la disponibilité des CarT-cells, et non pas jusqu'à progression. Cela justifie une analyse de la survie sans prise en compte de ces patients. On retrouve de nouveau une différence significative ($p=0.011$), avec une médiane de survie sans progression de 4 mois dans le groupe 56 mg/m², contre 13 mois dans le groupe 70 mg/m² (Figure 7).

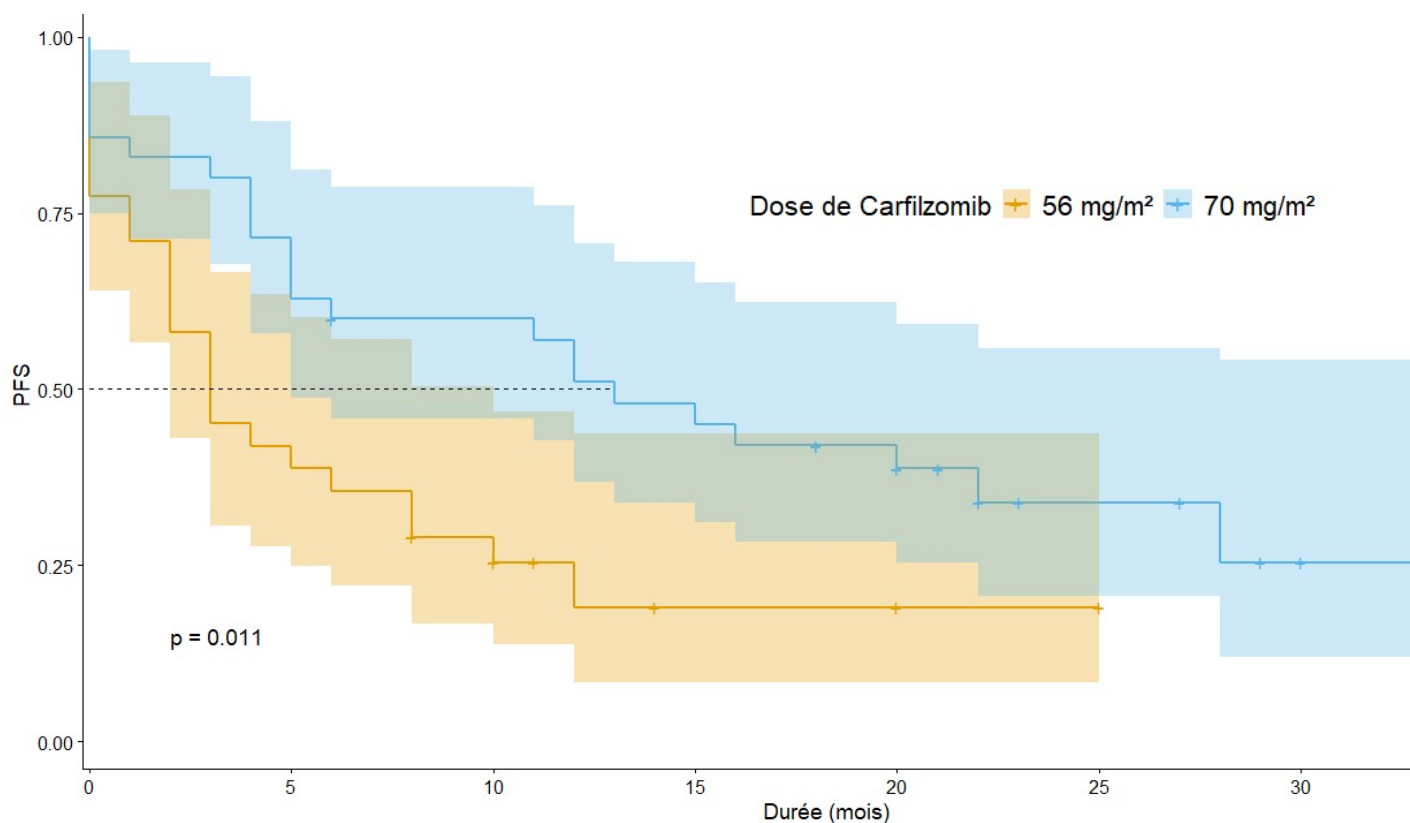


Figure 7 : Courbes de survie sans progression des groupes 56 mg/m² et 70 mg/m² en excluant les traitements de bridging.

4 Données de tolérance

CVAE	Total (n=77)	Groupe 70 mg/m ² (n=41)	Groupe 56 mg/m ² (n=36)	
Grade < 3	14 (18%)	10 (24%)	4 (11%)	<i>p</i> = 0.15
Grade ≥ 3	17 (22%)	5 (12%)	12 (33%)	<i>p</i> = 0.02*
Toute grade	31 (40%)	15 (36%)	16 (44%)	<i>p</i> = 0.90

Tableau 10 : Effectifs totaux et par groupe des patients ayant présenté un ou des évènements indésirables cardiovasculaires, classés par le grade le plus élevé.

31 patients, soit 40% de l'effectif total, ont présenté des CVAEs. 14 d'entre eux (18%) n'ont présenté que des évènements de grade 1 et 2, 17 (22%) ont subi un ou des CVAEs de grade d'au moins 3. Les patients avec les évènements indésirables les plus graves sont inégalement répartis entre les groupes 70/56, avec une surreprésentation dans le groupe 56 mg/m² (33% contre 12% des patients). Cette différence est significative (*p*=0.02).

CVAE	Total (n=77)	Groupe 70 mg/m² (n=41)	Groupe 56 mg/m² (n=36)
<i>HTA</i>	20 (26%)	14 (34%)	6 (17%)
<i>Grade 2</i>	13 (17%)	10 (24%)	3 (8%)
<i>Grade 3</i>	7 (9%)	4 (10%)	3 (8%)
<i>Insuffisance cardiaque</i>	9 (12%)	3 (7%)	6 (17%)
<i>Grade 2</i>	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)
<i>Grade 3</i>	7 (9%)	2 (5%)	4 (11%)
<i>Grade 4</i>	0	0	1 (3%)
<i>Coronaropathie</i>	4 (5%)	0	4 (11%)
<i>Grade 3</i>	4 (5%)	0	4 (11%)
<i>Troubles du rythme</i>	2 (3%)	0	2 (6%)
<i>Grade 2</i>	1 (1.5%)	0	1 (3%)
<i>Grade 3</i>	1 (1.5%)	0	1 (3%)
<i>Arrêt cardiaque</i>	1	0	1 (3%)
<i>Arrêt du traitement pour toxicité inacceptable</i>	11 (14%)	3 (7%)	8 (23%)

Tableau 11 : Détail des CVAEs.

Sur les 77 patients inclus, 20 patients (26%) ont présenté une hypertension artérielle (HTA), dont 13 de grade 2 et 7 de grade 3. L'incidence était plus élevée dans le groupe 70 mg/m² (34%) que dans le groupe 56 mg/m² (17%), avec une majorité de grades 2.

L'insuffisance cardiaque a concerné 9 patients (12%), dont principalement des grades 3. Elle semblait plus fréquente dans le groupe 56 mg/m² (17%) que dans le groupe 70 mg/m² (7%), avec un cas de grade 4 observé uniquement dans le groupe 56 mg/m².

Les coronaropathies sont apparues exclusivement dans le groupe 56 mg/m² (11%), toutes de grade 3. Deux troubles du rythme ont été recensés (3%), uniquement dans le groupe 56 mg/m² (6%), d'intensité modérée à sévère. Un cas d'arrêt cardiaque a été rapporté dans le groupe 56 mg/m². Enfin, un arrêt de traitement pour toxicité inacceptable a été observé chez 11 patients (14%), plus fréquent dans le groupe 56 mg/m² (23%) que dans le groupe 70 mg/m² (7%).

5 Analyse d'ETT

5.1 Baseline

	Effectif total n=70	Groupe 70 mg/m ² n=36	Groupe 56 mg/m ² n=34	Toxicité CV n=29	Pas de toxicité CV n=41
Fonction et structure du ventricule gauche.					
<i>Diamètre télédiastolique (mm)</i>	n=65 F : 43.9 H : 51.8	n=34 F : 44.6 H : 48.1	n=30 F : 42.6 H : 55.1	n=25 F : 44.5 H : 57.1	n=39 F : 43.5 H : 47.6
<i>Volume télédiastolique indexé (mm/m²)</i>	n=65 F : 53.1 H : 65.1	n=33 F : 53.4 H : 64.3	n=32 F : 52.4 H : 65.7	n=24 F : 51.4 H : 68.1	n=41 F : 54 H : 62.7
<i>FEVG (%)</i>	n=69 61.9%	n=35 62.6%	n=34 61.6%	n=28 61.1%	n=41 62.3%
<i>Masse VG (g/m²)</i>	n=57 F : 74 H : 89.5	n=31 F : 74.4 H : 97.7	n=26 F : 73.2 H : 82.8	n=19 F : 76.6 H : 98.0	n=38 F : 72.7 H : 85.0
<i>SLG (%)</i>	n=31 -19.1	n=16 -18.8	n=15 -19.5	n=8 -18.5	n=23 -19.3
Volume indexé de l'oreillette gauche.					
<i>Volume de l'oreillette gauche (mL/m²)</i>	n=61 34.7	n=30 33.6	n=31 35.8	n=23 40.5*	n=38 31.2* <i>p=0.009</i>
Fonction diastolique gauche.					
<i>E/A</i>	n=48 0.86	n=24 0.89	n=24 0.83	n=12 0.82	n=36 0.87
<i>E' septal (cm/s)</i>	n=49 8.1	n=26 7.8	n=23 8.5	n=15 7.1	n=34 8.6
<i>E' latéral (cm/s)</i>	n=51 10.8	n=25 10.6	n=26 10.9	n=16 10.1	n=35 11.1
<i>E/E'</i>	n=64 7.6	n=33 7.2	n=31 8.0	n=23 8.1	n=41 7.4

	Effectif total n=70	Groupe 70 mg/m ² n=36	Groupe 56 mg/m ² n=34	Toxicité CV + n=29	Toxicité CV - n=41
Fonction et structure du ventricule droit.					
<i>TAPSE (mm)</i>	n=56 23.0	n=30 22.5	n=26 23.6	n=20 21.5*	n=36 23.9* <i>p=0.02</i>
<i>S' tricuspidé (cm/s)</i>	n=56 14.0	n=30 13.7	n=26 14.3	n=20 13.3	n=36 14.4
<i>Diamètre télédiastolique basal (mm)</i>	n=45 28.3	n=23 28	n=22 28.5	n=16 29.6	n=29 27.6

Tableau 12 : Moyennes des données d'ETT à la baseline.

Les paramètres échocardiographiques de baseline du ventricule gauche (dimensions, FEVG, masse et SLG) étaient globalement conservés et comparables entre les groupes 70 et 56 mg/m². Aucune différence notable n'était observée entre les patients ayant présenté une toxicité cardiovasculaire et ceux indemnes.

Le volume indexé de l'oreillette gauche a été mesuré chez 61 patients. La valeur moyenne était de 34,7 mL/m². Aucune différence notable n'apparaît entre les groupes de dose (70 vs 56 mg/m² : 33,6 vs 35,8 mL/m²). En revanche, une dilatation significative de l'oreillette gauche à la baseline est observée chez les patients ayant présenté une toxicité cardiovasculaire (40,5 mL/m²) comparativement aux patients indemnes (31,2 mL/m², *p* = 0,009).

L'analyse des paramètres diastoliques (rapport E/A, vitesses E' septale et latérale, rapport E/E') n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes de dose ni selon la survenue d'une toxicité cardiovasculaire, traduisant une fonction diastolique globalement conservée dans la cohorte.

La fonction systolique du VD était globalement conservée, mais les patients ayant présenté une toxicité cardiovasculaire avaient un TAPSE significativement plus bas (21,5 vs 23,9 mm, *p* = 0,02), sans différence pour les autres paramètres.

5.2 Données séquentielles

Compte tenu du faible nombre d'échocardiographies disponibles au cours du suivi, nous avons limité l'analyse aux examens réalisés au deuxième et au troisième rang (c'est-à-dire la première et la seconde après l'ETT de baseline). Les paramètres étudiés de façon quantitative comprenaient le délai de réalisation par rapport à l'initiation du traitement, la variation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), la variation du strain longitudinal global (SLG), la variation du volume de l'oreillette gauche (VOG) et la variation de la masse ventriculaire gauche.

Le choix de ces paramètres repose sur les recommandations récentes en cardio-oncologie [61,62,63], qui préconisent le suivi de la FEVG et du SLG comme mesures principales de la fonction systolique. Le volume de l'oreillette gauche et la masse ventriculaire gauche ont été retenus comme témoins respectifs de la charge diastolique chronique et du remodelage structurel.

5.2.1 Délais de réalisation

	Effectif total	Groupe 70 mg/m ²	Groupe 56 mg/m ²	Toxicité CV	Pas de toxicité CV
<i>ETT</i> <i>n°2</i>	7 [3 ; 11] <i>n=49</i>	8.5 [5 ; 12] <i>n=27</i>	4 [2.25 ; 7.75] <i>n=22</i>	7 [3 ; 12] <i>n=25</i>	5 [3 ; 9.5] <i>n=24</i>
<i>ETT</i> <i>n°3</i>	14 [11 ; 19.5] <i>n=20</i>	14 [11 ; 19] <i>n=14</i>	16 [11.5 ; 19.75] <i>n=6</i>	12.5 [10.75 ; 14.5] <i>n=13</i>	19 [17.5 ; 25.5] <i>n=7</i>

Tableau 13 : Médiane du délai en mois de la réalisation d'ETT de contrôle depuis le début de traitement.

Le délai médian de réalisation de la deuxième ETT était de 7 mois [3 ; 11] après l'initiation du traitement. Ce délai apparaissait plus court dans le groupe 56 mg/m² (4 mois [2,25 ; 7,75]) que dans le groupe 70 mg/m² (8,5 mois [5 ; 12]). Pour les ETT de rang 3, le délai médian était de 14 mois [11 ; 19,5], sans différence majeure entre les groupes de dose.

Chez les patients ayant présenté une toxicité cardiovasculaire, les ETT de rang 2 étaient réalisées avec un délai comparable à celui des patients indemnes (7 contre 5 mois).

En revanche, les ETT de rang 3 étaient plus précoces chez les patients avec toxicité cardiovasculaire (12,5 mois [10,75 ; 14,5]) que chez ceux indemnes (19 mois [17,5 ; 25,5]), suggérant que la survenue d'événements CV pouvait conduire à un renforcement du suivi échocardiographique.

5.2.2 Evolution des paramètres échocardiographiques d'intérêt

	Effectif total	Groupe 70 mg/m ²	Groupe 56 mg/m ²	Toxicité CV	Pas de toxicité CV
Seconde ETT					
<i>FEVG (%)</i>	-1.1% (8.5) <i>n</i> =49	-0.4% (9.2) <i>n</i> =27	-2% (9.3) <i>n</i> =22	-2% (11.3) <i>n</i> =25	-0.5% (6.37) <i>n</i> =24
<i>SLG (%)</i>	+0.4% (2.2) <i>n</i> =23	-0.3% (2.6) <i>n</i> =14	+1.3% (1.3) <i>n</i> =9	+0.5 (2.2) <i>n</i> =6	+0.3 (2.3) <i>n</i> =17
<i>Volume OG indexé (mL/m²)</i>	+4.2 (10.4) <i>n</i> =43	3.1 (10.9) <i>n</i> =24	+5.5 (10) <i>n</i> =19	+2.1 (10.1) <i>n</i> =22	+6.5 (10.5) <i>n</i> =21
<i>Masse du VG indexée (g/m²)</i>	+4.7 (3.5) <i>n</i> =35	+5.2 (5.3) <i>n</i> =18	+4.3 (6) <i>n</i> =17	+8.1 (7.1) <i>n</i> =15	-1 (2.1) <i>n</i> =20
Troisième ETT					
<i>FEVG (%)</i>	-2.8 % (7.2) <i>n</i> =20	-1.1% (5.8) <i>n</i> =14	-6.7% (9.2) <i>n</i> =6	-5% (7.6) <i>n</i> =13	+1.3% (4.54) <i>n</i> =7
<i>SLG (%)</i>	+1.6% (4) <i>n</i> =10	+0.5% (3.7) <i>n</i> =7	+6 <i>n</i> =3	+2.9% (4.8) <i>n</i> =7	-0.4% <i>n</i> =3
<i>Volume OG indexé (mL/m²)</i>	+1.2 (8.4) <i>n</i> =15	-2.3 (6.1) <i>n</i> =10	+7.7 (8.7) <i>n</i> =5	+1.8 (4.1) <i>n</i> =9	+0.9 (10.3) <i>n</i> =6
<i>Masse du VG indexée (g/m²)</i>	+2.3 (9) <i>n</i> =21	-1.1 (3.4) <i>n</i> =10	+9.9 (7.2) <i>n</i> =11	+4.9 (8) <i>n</i> =15	-0.8 (4) <i>n</i> =6

Tableau 14 : Moyenne des variations et écarts types de la FEVG, du SLG, du volume indexé de l'oreillette gauche et de la masse indexée du ventricule gauche, entre la seconde ETT et la baseline, et entre la troisième ETT et la baseline.

L'évaluation échocardiographique séquentielle a montré des variations modestes de la FEVG, du SLG, du volume de l'oreillette gauche et de la masse indexée du VG entre la baseline et la seconde puis la troisième ETT.

Lors de la seconde ETT, la variation moyenne de la FEVG était faible ($-1,1 \% \pm 8,5$), sans différence entre les groupes 70 et 56 mg/m² ($-0,4 \%$ contre $-2,0 \%$). Les variations du SLG, du volume de l'oreillette gauche et de la masse VG indexée restaient également limitées et comparables entre groupes de dose ou selon la survenue d'une toxicité cardiovasculaire ou non.

À la troisième ETT, les effectifs disponibles étaient plus restreints, avec des valeurs très dispersées. Aucune tendance cohérente ne se dégagait, et aucune différence significative n'était observée entre les groupes.

Discussion

1 Principaux résultats

Nous avons cherché à comparer les profils de toxicité cardiovasculaire des schémas de Carfilzomib administrés en weekly aux posologies de 70 et 56 mg/m², ainsi qu'à analyser les données d'échocardiographies transthoraciques (ETT) séquentielles pour identifier d'éventuels profils évolutifs. Pour ce faire, nous avons étudié l'ensemble des patients traités au CHU de Lille entre 2018, date de l'adoption généralisée du schéma hebdomadaire, et 2024. Les données d'efficacité ont également été recueillies dans cette population hétérogène en termes de schémas thérapeutiques associés.

Dans notre cohorte de 77 patients, les deux groupes de posologies n'étaient pas strictement comparables : les patients traités à 56 mg/m² présentaient davantage de comorbidités cardiovasculaires, à l'exception de l'hypertension artérielle dont la fréquence était similaire entre les groupes.

Sur le plan de l'efficacité, le taux de réponse globale était comparable (68,3 % pour 70 mg/m² contre 69,4 % pour 56 mg/m²), mais la survie sans progression différait significativement, avec une médiane de 12 mois dans le groupe 70 mg/m² contre 4 mois dans le groupe 56 mg/m².

Concernant la tolérance, l'incidence globale des événements indésirables cardiovasculaires (CVAEs) ne différait pas significativement entre les deux groupes. En revanche, les événements graves (grade ≥ 3) étaient significativement plus fréquents dans le groupe 56 mg/m², tandis que l'hypertension artérielle, généralement de grade modéré, était plus prévalente dans le groupe 70 mg/m².

L'analyse des ETT de baseline ne montrait pas de différence majeure entre les deux groupes de dose, malgré le déséquilibre initial en termes de comorbidités cardiovasculaires. En revanche, la comparaison entre patients ayant présenté ou non des CVAEs suggère deux paramètres associés à la survenue de toxicité : un volume de l'oreillette gauche indexé plus élevé et une excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) plus basse. Ces résultats suggèrent qu'un contexte de surcharge chronique en pression du ventricule

gauche et/ou une dysfonction ventriculaire droite pourraient majorer le risque de toxicité cardiovasculaire sous Carfilzomib.

2 Données démographiques de la cohorte

L'effectif modeste de notre étude rétrospective monocentrique l'expose à un effet d'échantillonnage limitant la comparabilité entre les groupes et la généralisation des résultats. Dans ce contexte, il apparaît pertinent de situer les caractéristiques de notre cohorte par rapport aux données disponibles dans la littérature concernant les patients atteints de myélome multiple.

2.1 Facteurs de risque cardiovasculaires

Dans l'essai ENDEAVOR, l'âge médian des patients inclus était de 65 ans, et il était de 66 ans dans l'essai ARROW [20,27]. Les études rétrospectives de vie réelle confirment ces données, avec des cohortes de patients présentant un âge médian comparable : 64 ans dans une cohorte espagnole de 194 patients traités par KRd [64] et 63 ans dans une cohorte italienne de 123 patients traités également par KRd [65]. Ainsi, en termes d'âge des patients traités, notre cohorte reflète globalement la population des essais cliniques et de certaines séries européennes.

Il y a moins de données accessibles sur l'incidence du tabagisme actif ou sevré chez les patients traités pour un myélome multiple, et plus précisément sur des cohortes de patients traités par Carfilzomib. L'étude rétrospective de 2022 MM-364 réalisée en Macédoine retrouvait 19.1% de fumeurs actifs et 20.4% de tabagisme sevré chez les patients nouvellement diagnostiqués de 2012 à 2022 [66], ce qui correspond à une incidence générale de l'évènement tabagisme ancien ou sevré similaire à notre cohorte (34%).

L'incidence du diabète chez les patients atteints de myélome multiple a été étudié par des équipes Américaines et Israéliennes [67,68]. Aux Etats-Unis, on retrouvait une incidence de 12% chez les patients de phénotype caucasien, ce qui est comparable à notre cohorte. Ce chiffre s'élevait à environ 25% sur les patients israéliens et afro-américains.

En 2019 en France, l'incidence de l'obésité était de 15% de la population globale, 22.2% dans les Hauts de France [69]. En 2022, à l'échelle de l'union Européenne, l'incidence de l'obésité était de 20% dans la tranche d'âge des 65-74 ans [70]. Des données

spécifiques sur des cohortes de patients traités pour un myélome multiple sont manquantes. Les chiffres que nous rapportons, avec une incidence de 18 % d'obésité dans notre cohorte, apparaissent néanmoins cohérents avec ces données.

Bien qu'il existe des études suggérant que les patients atteints de myélome multiple présentent fréquemment des profils lipidiques altérés [71,72], aucun travail à ma connaissance ne rapporte une incidence claire de dyslipidémie dans les cohortes traitées modernes, et encore moins dans celles sous Carfilzomib. Les données en population générale montrent une incidence importante de la dyslipidémie chez les patients âgés : l'étude française ESTEBAN estimait par exemple à 27% l'hypercholestérolémie LDL après 65 ans [73]. Notre mode de recueil de ce critère, sans analyse sanguine disponible, a sans doute sous-estimé cette caractéristique de la cohorte. Un bilan lipidique standardisé pré-thérapeutique semble cependant pertinent pour optimiser le risque cardiovasculaire.

L'insuffisance rénale est une comorbidité souvent associée au myélome multiple, pouvant être causée par des néphropathies à cylindres, des dépôts glomérulaires de chaînes légères ou lourdes ou même en conséquence d'une hypercalcémie. Aussi, la majorité des patients de notre cohorte présentait une fonction rénale altérée, avec un débit de filtration glomérulaire ≤ 59 mL/mn/1.73m² (51%). Dans les cohortes de vie réelle de patients traités pour un myélome multiple en rechute ou réfractaire (ce qui correspond plutôt à la population recevant du Carfilzomib), peu de données existent sur l'incidence d'une insuffisance rénale chronique à ce cut-off. Une large étude Américaine menée sur plus de 10 000 patients rapportait environ 25% de débit de filtration glomérulaire à 50 mL/mn/1.73m² au début d'une nouvelle ligne de traitement [74]. En population générale, les données épidémiologiques Françaises de 2014 à 2016 retrouvaient un peu moins de 10% d'insuffisance rénale chronique de stade 3 dans la tranche d'âge de 65-74 ans [75]. Bien qu'il existe un rationnel à une proportion aussi importante d'insuffisance rénale chronique de stade au moins 3 dans notre cohorte, nous ne disposons pas de données publiées établissant qu'une telle prévalence est attendue chez des patients pris en charge pour un myélome comparables.

En résumé, les principaux facteurs de risque cardiovasculaires observés dans notre cohorte sont globalement en accord avec les données rapportées dans la littérature, bien qu'aucune donnée spécifique ne permette de confirmer la prévalence élevée d'insuffisance rénale chronique retrouvée dans notre série. Le cas de la prévalence de l'hypertension artérielle sera traité ci-après.

2.2 Comorbidités cardiovasculaires

Seule l'hypertension artérielle était répartie équitablement entre les deux groupes de dose, les autres comorbidités répertoriées étaient surreprésentées dans le groupe 56 mg/m². Cela confère un désavantage à ce groupe au regard des CVAEs. Dans l'analyse rétrospective Américaine utilisant la base de données SEER-Medicare de 2001 à 2015, les comorbidités cardiovasculaires étaient identifiées comme un facteur de risque indépendant de CVAEs avec un hazard ratio de 2.75 [49].

La majorité des patients présentaient une hypertension artérielle à la baseline (52%). La population de patients atteints d'un myélome multiple est connue pour être plus à risque d'hypertension artérielle, comme l'a montré Chari et al. sur une population Américaine nouvellement diagnostiquée, avec une incidence de 26% contre 17.8% chez un groupe témoin [76]. L'exposition aux corticoïdes et l'âge avançant sont deux arguments en faveur d'une incidence augmentant chez les patients en rechute ou réfractaires. Dans une cohorte de patients en rechute et réfractaires traités en vie réelle récemment publiée, la prévalence de l'hypertension artérielle était estimée à 64.3% [77], et à 51.1% dans une autre cohorte prospective en vie réelle Italienne de patients traités par Carfilzomib [78]. Ainsi, la prévalence élevée d'HTA observée dans notre cohorte s'inscrit dans la continuité des données disponibles, confirmant que ce facteur de risque cardiovasculaire est particulièrement fréquent chez les patients atteints de myélome multiple susceptibles de recevoir du Carfilzomib.

La seconde comorbidité la plus fréquente était l'insuffisance cardiaque (9%). Nous ne disposons pas de données spécifiques chez les patients atteints de myélome multiple, mais en population générale française, la prévalence est estimée à 5,1% dans la tranche d'âge 65-84 ans [79], suggérant une fréquence au moins comparable dans notre cohorte.

Concernant les autres antécédents cardiovasculaires recherchés (cardiopathie ischémique, troubles du rythme et de la conduction, valvulopathies, AVC/AIT, AOMI et exposition antérieure aux anthracyclines), les registres européens de patients atteints de myélome multiple, synthétisés par Backs et al., rapportent des incidences comparables : antécédents coronariens dans 5 à 10 % des cas, troubles du rythme jusqu'à 10 % (principalement fibrillation atriale), valvulopathies < 5 %, AOMI < 2 %, et exposition préalable aux anthracyclines jusqu'à 10 % [80].

En définitive, la distribution des comorbidités cardiovasculaires dans notre cohorte est globalement cohérente avec les données publiées, mais leur sur-représentation dans le groupe 56 mg/m² reflète possiblement un biais d'allocation, les patients les plus fragiles ayant pu être orientés vers un schéma avec dose réduite, ce qui limite la comparabilité des groupes et peut avoir contribué aux différences observées en matière de toxicité cardiovasculaire.

3 Données d'efficacité du traitement

3.1 Taux de réponse globale

Les taux de réponse globale étaient similaires dans chaque groupe de dose, avec un ORR de 68,8 % pour l'ensemble de la cohorte. Toutefois, l'hétérogénéité des schémas de traitement utilisés remet en question la pertinence de cette mesure comme indicateur comparatif direct entre les groupes.

Le schéma de traitement DKd était le plus représenté dans la cohorte, avec 23 patients dans le groupe 70 mg/m². L'essai fondateur de cette association est l'étude de phase III CANDOR, qui a évalué le daratumumab en combinaison avec le carfilzomib et la dexaméthasone, dans un schéma bi-hebdomadaire à 56 mg/m², en comparaison à un bras Kd seul chez des patients traités pour un myélome multiple en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse globale pour le schéma DKd était de 84.3%, contre 74.7% pour le bras Kd [81]. Dans notre cohorte, les ORR étaient plus modestes, avec 62 % pour le DKd et 53 % pour le Kd, calculés sur de faibles effectifs. Ces résultats, bien que difficiles à comparer directement aux données de CANDOR en raison de l'utilisation d'un schéma hebdomadaire et de la taille réduite des sous-groupes (23 et 17 patients), s'inscrivent dans la tendance rapportée par les données de vie réelle, où les taux de réponse apparaissent généralement inférieurs à ceux des essais cliniques.

Les autres schémas de traitement les plus représentés, répartis dans le schéma 56 mg/m², étaient les associations KCd, KPd et KRd.

- Pour le schéma KCd, nous observons un ORR de 58 % sur un effectif limité de 13 patients. Un essai de phase II évaluant ce même schéma rapportait un ORR de 70 % [32].

- Pour le schéma KPd, nous calculons un ORR de 75% pour 12 patients. Un essai de phase II récent sur l'utilisation du KPd, en schéma weekly, à partir de la deuxième ligne, rapportait un ORR de 58% [82].
- Pour le schéma KRd, nous calculons également un ORR de 75% sur un effectif très limité de 8 patients. Une étude rétrospective multicentrique Italienne rapportait un ORR de 85% [65].

En résumé, les ORR observés dans notre cohorte sont globalement inférieurs à ceux rapportés dans les essais cliniques, mais cohérents avec les données de vie réelle, ce qui reflète à la fois l'hétérogénéité des schémas utilisés, la taille limitée des sous-groupes et le caractère non sélectionné de la population étudiée.

3.2 Survie sans progression

Dans notre cohorte, la médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le groupe traité à 70 mg/m² par rapport au groupe 56 mg/m² (respectivement 12 mois contre 4 mois, $p = 0,023$). Cette différence persistait après exclusion des patients recevant le traitement dans le cadre d'un bridging avant une thérapie par CAR-T cells, avec une PFS médiane de 13 mois versus 4 mois ($p = 0,011$).

Malgré l'hétérogénéité des schémas de traitement, ces résultats suggèrent un avantage en termes de contrôle de la maladie avec le schéma à 70 mg/m², ce qui va dans le sens de données déjà rapportées sur la meilleure efficacité du Carfilzomib à dose plus élevée.

Dans les essais cliniques pivots, la médiane de PFS était toutefois plus longue que dans notre cohorte, atteignant par exemple 18,7 mois pour le bras Kd dans ENDEAVOR [26] et 28,6 mois pour le bras DKd dans CANDOR [81]. Des données de vie réelle rapportent une PFS médiane de 26 mois pour le schéma KRd [64], et de 17 mois pour le schéma KPd chez des patients devenus réfractaires au Lenalidomide [83].

Ainsi, nos résultats montrent une différence significative entre les deux posologies hebdomadaires, mais des valeurs de PFS globalement inférieures à celles rapportées dans les essais cliniques et certaines séries de vie réelle.

4 Données de tolérance

Nous avons retrouvé une différence significative dans la répartition des événements indésirables d'ordre cardiovasculaire graves entre les deux groupes de dose, avec une incidence de 33% dans le groupe 56 mg/m² contre 12% dans le groupe 70 mg/m² (p = 0.02). Dans ce dernier groupe, les toxicités rapportées étaient majoritairement des cas d'hypertension artérielle.

La surreprésentation des comorbidités cardiovasculaires dans le groupe 56 mg/m² peut être un facteur explicatif pertinent de cette différence. S'intéresser à l'impact des autres thérapeutiques associées pourrait être une autre piste.

Si la sphère de toxicité du lénalidomide et du pomalidomide est dominée par le risque thromboembolique, des cas d'hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, angor et arythmies ont été rapportés [84]. Une méta-analyse des données de pharmacovigilances retrouvaient, en vie réelle, que la part des signalements pour cardiotoxicité du lénalidomide représentaient 5.6% des signalements totaux, la fibrillation atriale étant l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Des chiffres similaires étaient retrouvés pour le pomalidomide [85].

Les données de la littérature plaident cependant pour l'absence de majoration des toxicités cardiovasculaires avec l'adjonction d'un IMiD au Carfilzomib. L'essai ASPIRE rapportait des CVAEs de grade ≥ 3 pour 8% des patients sous KRd [23], pour un taux de 8 à 10% pour les patients traités par Kd dans ENDEAVOR [20]. Plus précisément ces essais rapportaient respectivement : 4.3% et 9% d'hypertension artérielle, 3.8% et 4,8% d'insuffisance cardiaque, 3.3% et 1.7% de cardiopathie ischémique. Une étude prospective Italienne comparant les profils de toxicité des schémas KRd et Kd retrouvait une toxicité plus précoce et une plus grande dégradation du SLG dans le schéma Kd, sans réelle différence des incidences de toxicité [86].

S'il n'y a pas de données en faveur d'un effet péjoratif de l'adjonction d'un IMiD, l'hypothèse d'un effet protecteur du Daratumumab, utilisé dans le groupe 70 mg/m², est avancée par certains auteurs [87]. Dans l'essai CANDOR, comparant deux bras de traitements KdD (n=308) et Kd (n=153), l'incidence de l'insuffisance cardiaque était plus faible dans le bras KdD (3,9 % vs 8,5 %) [81]. Une étude prospective de plus petite taille a confirmé cette tendance, montrant une préservation des paramètres de fonction systolique ventriculaire et une incidence moindre de CVAEs dans le groupe KdD par rapport au groupe

Kd [88]. Une piste physiopathologique, non démontrée, est avancée : la protéine CD38, en plus d'être exprimée à la surface des plasmocytes, est également une enzyme participant au métabolisme du NAD⁺/NADP⁺. L'inhibition du CD38 permettrait de préserver les réserves de NADPH, cofacteur majeur pour le fonctionnement de l'eNOS et d'autres systèmes antioxydants, permettant de limiter ainsi le stress oxydatif et de protéger la fonction myocardique [88,89].

5 Données échocardiographiques

5.1 Evaluation de baseline

Les paramètres échocardiographiques à la baseline étaient globalement conservés, à l'exception du volume indexé de l'oreillette gauche (VOG), retrouvé pathologique en moyenne pour l'ensemble de l'effectif, le groupe 56 mg/m², et le groupe ayant présenté des CVAEs. La différence entre les groupes ayant ou non présenté des CVAEs est significative. Une dilatation de l'oreillette gauche est reconnue comme associée à la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire. Ce résultat est attendu dans une population avec une forte incidence d'hypertension artérielle, l'augmentation du VOG étant liée à une surcharge de pression ou de volume chronique [90].

Nous avons également retrouvé une différence dans les valeurs d'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) entre les groupes de patients ayant ou non présenté des CVAEs. Une valeur moyenne plus basse, sans être pathologique, était trouvée pour les patients ayant présenté une/des toxicités cardiovasculaires. Le TAPSE est un reflet de la fonction systolique du ventricule droit, et est corrélé avec la pression artérielle pulmonaire car très sensible à la postcharge [91]. Pour ce paramètre également, cela est cohérent avec l'incidence majoritaire de l'hypertension artérielle dans notre population : une majoration de la postcharge gauche favorise l'élévation des pressions pulmonaires, avec surcharge chronique du VD.

La réserve fonctionnelle du ventricule droit pourrait être un déterminant de la tolérance cardiovasculaire au Carfilzomib. Basin et al. ont récemment publié une série de suivi échographiques de patients traités par Carfilzomib, avec diminution significative du TAPSE chez 39% des patients [92].

Ainsi, l'analyse des ETT pré-thérapeutiques permet de dégager un profil de patients à risque : dilatation de l'oreillette gauche et altération de la fonction ventriculaire droite, paramètres qui pourraient compléter la simple mesure de la FEVG dans la stratification du risque cardiovasculaire avant Carfilzomib.

5.2 Délais de réalisation du suivi échocardiographique

Les données de la littérature vont dans le sens d'une toxicité cardiovasculaire du Carfilzomib précoce. L'analyse rétrospective de la base de données SEER-Medicare incluant 815 patients traités par Carfilzomib rapportait un délai médian d'incidence des CVAEs de 3.1 mois, devenus rares après 12 mois [49]. Dans notre cohorte, nous retrouvons une médiane du délai d'arrêt de traitement pour toxicité inacceptable de 3 mois [2 ; 10.5].

Une étude prospective menée chez 48 patients avec suivi échocardiographique séquentiel retrouvait dès 3 mois une altération du strain longitudinal global et des signes de remodelage de l'oreillette gauche, en particulier chez les patients à haut risque cardiovasculaire [93]. Aussi, les recommandations vont dans le sens d'une réévaluation par ETT précoce, à un rythme trimestriel [52,6].

Dans notre cohorte, seuls 25% des patients bénéficiaient d'une réévaluation échocardiographique à 3 mois, ils étaient 50% à avoir eu un contrôle à 4 mois dans le groupe 56 mg/m², reflétant une surveillance accrue pour les patients plus comorbides. Au regard des éléments cités plus haut, la fréquence de surveillance réalisée dans notre service semble insuffisante.

5.3 Analyse d'ETT séquentielles

Dans notre série, l'analyse séquentielle des ETT n'a pas permis de mettre en évidence de tendance claire d'évolution des paramètres cardiaques sous traitement par Carfilzomib. Les valeurs recueillies étaient très dispersées et le nombre de données disponibles trop limité pour autoriser des conclusions robustes.

Des études prospectives de plus grande ampleur ont déjà montré que certaines altérations échocardiographiques pouvaient apparaître précocement sous Carfilzomib, comme une diminution du strain longitudinal global dans les trois premiers mois, parfois

avant une altération de la FEVG, l'apparition de signes de remodelage auriculaire gauche [93], et des atteintes plus subtiles de la fonction ventriculaire droite (TAPSE, et strain du VD qui n'était pas répertorié dans notre analyse) [92].

Ces observations, issues de cohortes plus larges et mieux standardisées, suggèrent que des anomalies fines et précoces peuvent être détectées, mais qu'elles nécessitent un suivi échographique rigoureux, à intervalles réguliers. De plus, l'utilisation de techniques sensibles comme le strain semble préférable en cardio-oncologie, comme le montre l'étude de Thavendiranathan et al. comparant des algorithmes de cardioprotection guidés par le SLG ou la FEVG chez des patients pris en charge par anthracyclines. Avec l'utilisation du SLG, le FEVG finale était plus élevée, et les taux de dysfonctions cardiaques imputées au traitement étaient inférieures [94].

Ainsi, si nos résultats séquentiels restent difficilement interprétables en raison de la dispersion et du faible nombre de données exploitables, ils soulignent l'importance d'un recueil standardisé et systématique dans les futures études, afin de mieux caractériser la cinétique des altérations cardiaques sous Carfilzomib.

6 Discussion de la méthode

Sur le plan méthodologique, notre étude présente plusieurs forces et limites. Elle repose sur une cohorte exhaustive de patients traités par Carfilzomib en schéma hebdomadaire dans notre centre sur une période de six ans, ce qui reflète fidèlement la pratique en vie réelle et permet de mettre en regard efficacité et toxicité.

La présence de données échocardiographiques séquentielles, bien que partielle, constitue également un ajout peu courant dans ce type d'étude rétrospective. Toutefois, le caractère monocentrique et rétrospectif de notre recueil expose à des biais d'échantillonnage et limite la généralisation des résultats.

L'hétérogénéité des schémas thérapeutiques associés au Carfilzomib complique l'interprétation isolée de l'effet de la molécule ou de la dose administrée. Par ailleurs, le suivi échocardiographique s'est avéré incomplet et non standardisé, avec un rythme plus espacé que celui recommandé, ce qui a fragilisé l'analyse séquentielle.

Enfin, la taille réduite de l'échantillon, en particulier dans certains sous-groupes, limite la puissance statistique et incite à considérer nos résultats avec prudence.

7 Perspectives

Pour compléter nos observations, une étude prospective apparaît nécessaire, avec un protocole standardisé d'évaluation échocardiographique incluant la FEVG, le strain longitudinal global, le volume de l'oreillette gauche et le TAPSE. Un suivi rapproché, idéalement trimestriel sur une période de 12 mois, permettrait de mieux caractériser la cinétique des altérations cardiaques et d'identifier précocement les patients à risque de toxicité cardiovasculaire sous Carfilzomib.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs pistes pourraient être explorées. Comme cité plus haut, l'adjonction du daratumumab pourrait être protectrice vis-à-vis de la fonction cardiaque, comme l'ont montré les résultats de CANDOR et d'études prospectives plus limitées, sans que le mécanisme en soit définitivement élucidé. D'autres molécules, actuellement évaluées en recherche translationnelle ou clinique, pourraient également jouer un rôle protecteur.

L'apremilast est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase-4 (PDE4) doté d'un effet anti-inflammatoire, principalement via l'activation de la voie de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Ce mécanisme conduit notamment à une réduction du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique. Des études précliniques chez le rat ont montré qu'en cas d'infusion de Carfilzomib, le traitement par apremilast permettait de réduire les marqueurs de peroxydation des lipides, de restaurer les taux de glutathion (tampon important du stress oxydatif), et diminuait les signes d'apoptose. Des analyses de western blot sur les cardiomyocytes de ces rats ont montré une diminution de l'activation du NF- κ B. Le bénéfice clinique potentiel d'une telle approche chez l'Homme, ainsi que l'absence d'interférence avec l'efficacité anticancéreuse du Carfilzomib, restent à démontrer [95].

La metformine favorise l'autophagie via l'adénosine monophosphate kinase (AMPK), réduisant le stress oxydatif et améliorant le métabolisme mitochondriale, suggérant un rôle cardioprotecteur. Des données pré-cliniques sur la drosophile soumise à une dérégulation de la fonction du protéasome similaire aux effets du Carfilzomib ont montré que la metformine améliorait la contractilité cardiaque et diminuait la mortalité [96].

Ces données précliniques soutiennent l'idée que des interventions métaboliques ou pharmacologiques pourraient compléter le suivi échocardiographique pour prévenir ou limiter la cardiotoxicité du Carfilzomib.

Conclusion

Cette thèse a comparé les schémas hebdomadaires de Carfilzomib à 56 et 70 mg/m² dans une cohorte de patients atteints de myélome multiple. Malgré un profil de comorbidités cardiovasculaires plus défavorable dans le groupe 56 mg/m², nos résultats suggèrent une meilleure tolérance avec la dose de 70 mg/m², en cohérence avec certaines données publiées. L'analyse échocardiographique de baseline met en évidence qu'un volume de l'oreillette gauche indexé pathologique et une diminution du TAPSE pourraient contribuer à identifier les patients à risque de toxicité. Enfin, l'absence de signal clair à l'analyse séquentielle des ETT souligne la nécessité d'études prospectives, avec un suivi standardisé, afin de confirmer ces résultats et de mieux caractériser le profil de toxicité cardiovasculaire du Carfilzomib.

Liste des tableaux

1. Effets indésirables d'ordre cardiovasculaire survenus dans l'étude ASPIRE	16
2. Effets indésirables d'ordre cardiovasculaires et tableaux de neuropathies périphériques survenus dans l'étude ENDEAVOR.....	17
3. CVAEs rapportés entre les schéma Kd weekly et biweekly dans ARROW, CHAMPION-1 et ENDEAVOR	23
4. Définition des CVAEs	28
5. Caractéristiques générales de la population	31
6. Caractéristiques de la population : facteurs de risque cardiovasculaires	31
7. Caractéristiques de la population : comorbidités cardiovasculaire	32
8. Réponse au traitement	33
9. Caractéristiques générales et taux de réponse des patients recevant du Carfilzomib en bridging de CarT-cells	34
10. Effectifs totaux et par groupe des patients ayant présenté un ou des événements indésirables cardiovasculaires, classés par le grade le plus élevé.....	36
11. Détail des CVAEs.....	37
12. Moyennes des données d'ETT à la baseline.....	39
13. Médiane du délai en mois de la réalisation d'ETT de contrôle depuis le début de traitement	40
14. Moyenne des variations et écarts types de la FEVG, du SLG, du volume indexé de l'oreillette gauche et de la masse indexée du ventricule gauche, entre la seconde ETT et la baseline, et entre la troisième ETT et la baseline.....	41

Liste des figures

1. Voie ubiquitine - protéasome	12
2. Activation de NF- κ B dépendante du protéasome	14
3. Schéma biweekly	18
4. Schéma weekly	18
5. Flowchart de la cohorte	30
6. Courbes de survie sans progression des groupes 56 mg/m ² et 70 mg/m ²	34
7. Courbes de survie sans progression des groupes 56 mg/m ² et 70 mg/m ² en excluant les traitements de bridging	35

Références

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. nov 2014;15(12):e538-48.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Disponible sur : <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. mai 2021;71(3):209-49.
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Intl Journal of Cancer*. 15 août 2021;149(4):778-89.
5. Monnereau A, Cornet E, Maynadié M, Mounier M, Troussard X, Orazio S et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Myélome multiple et plasmocytome. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible sur <https://santepubliquefrance.fr>.
6. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, Theodorakakou F, Briasoulis A, Trougakos IP, et al. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies. *JACC: CardioOncology*. févr 2023;5(1):1-2.
7. Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2017;14(7):417-33.
8. Heinemeyer W, Fischer M, Krimmer T, Stachon U, Wolf DH. The Active Sites of the Eukaryotic 20 S Proteasome and Their Involvement in Subunit Precursor Processing. *Journal of Biological Chemistry*. oct 1997;272(40):25200-9.
9. Navon A, Ciechanover A. The 26 S Proteasome: From Basic Mechanisms to Drug Targeting. *Journal of Biological Chemistry*. déc 2009;284(49):33713-8.
10. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. nov 2002;2(11):862-71.
11. Adams J. Proteasome inhibition: a novel approach to cancer therapy. *Trends in Molecular Medicine*. avr 2002;8(4):S49-54.
12. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system. *WIREs Mechanisms of Disease*. mai 2016;8(3):227-4

13. Demchenko YN, Glebov OK, Zingone A, Keats JJ, Bergsagel PL, Kuehl WM. Classical and/or alternative NF- κ B pathway activation in multiple myeloma. *Blood*. 29 avr 2010;115(17):3541-52.
14. Adams J, Palombella VJ, Elliott PJ. Proteasome Inhibition: a New Strategy in Cancer Treatment. *Invest New Drugs*. mai 2000;18(2):109-21
15. Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Current Opinion in Cell Biology*. avr 2007;19(2):142-9.
16. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. *Base de Données Publique des Médicaments* [Internet]. Paris (France) : Gouvernement français ; 2004. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62438>
17. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and Dexaméthasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 17 oct 2019;134(16):1337-45.
18. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *JCO*. 1 juill 2006;24(19):3113-20.
19. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood*. 1 sept 2008;112(5):1593-9.
20. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and Dexaméthasone versus bortezomib and Dexaméthasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. janv 2016;17(1):27-38.
21. Yamamoto S, Egashira N. Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *IJMS*. 17 janv 2021;22(2):888.
22. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. *Base de Données Publique des Médicaments*; 2025. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64296925/>
23. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexaméthasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):142-52.
24. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and Dexaméthasone versus bortezomib and Dexaméthasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. janv 2016;17(1):27-38.

25. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, Lyons RM, Harb W, Tzachanis D, et al. CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 30 juin 2016;127(26):3360-8.
26. Yang J, Wang Z, Fang Y, Jiang J, Zhao F, Wong H, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Metabolism, Distribution, and Excretion of Carfilzomib in Rats. *Drug Metabolism and Disposition*. oct 2011;39(10):1873-82.
27. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. juill 2018 ; 19(7):953-64.
28. Biran N, Siegel D, Berdeja JG, et al. Weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2019;94(7):794-802.
29. Derman BA, Zonder J, Reece D, Cole C, Berdeja J, Stefka AT, et al. Phase 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone with and without daratumumab in relapsed multiple myeloma. *Blood Advances*. 10 oct 2023;7(19):5703-12.
30. Dimopoulos MA, Coriu D, Delimpasi S, Špička I, Upchurch T, Fang B, et al. A.R.R.O.W.2: once- vs twice-weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Advances*. 8 oct 2024;8(19):5012-21.
31. Moreau P, Chari A, Oriol A, Martinez-Lopez J, Haenel M, Touzeau C, et al. Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma: final analysis of PLEIADES and EQUULEUS. *Blood Cancer J*. 7 mars 2023;13(1):33.
32. Puertas B, González-Calle V, Sureda A, Moreno MJ, Oriol A, González E, et al. Randomized phase II study of weekly carfilzomib 70 mg/m² and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients. *haematol*. 27 avr 2023;108(10):2753-63.
33. Henning RH, Brundel BJJM. Proteostasis in cardiac health and disease. *Nat Rev Cardiol*. nov 2017;14(11):637-53.
34. Waldera-Lupa DM, Kalfalah F, Florea AM, Sass S, Kruse F, Rieder V, et al. Proteome-wide analysis reveals an age-associated cellular phenotype of in situ aged human fibroblasts. *Aging*. 2 nov 2014;6(10):856-72.
35. Zhang H, Gomez AM, Wang X, Yan Y, Zheng M, Cheng H. ROS regulation of microdomain Ca²⁺ signalling at the dyads. *Cardiovascular Research*. 1 mai 2013;98(2):248-58.
36. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. mars 2012;9(3):147-57.

37. Freund C, Schmidt-Ullrich R, Baurand A, Dunger S, Schneider W, Loser P, et al. Requirement of Nuclear Factor- κ B in Angiotensin II- and Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy In Vivo. *Circulation*. 10 mai 2005;111(18):2319-25.
38. Drews O, Taegtmeyer H. Targeting the Ubiquitin-Proteasome System in Heart Disease: The Basis for New Therapeutic Strategies. *Antioxidants & Redox Signaling*. 10 déc 2014;21(17):2322-43.
39. Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, Vela D, Gong M, Salazar R, et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading. *Circulation*. 15 sept 2009;120(11 Suppl):S191-197.
40. Predmore JM, Wang P, Davis F, Bartolone S, Westfall MV, Dyke DB, et al. Ubiquitin proteasome dysfunction in human hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation*. 2 mars 2010;121(8):997-1004.
41. Drews O, Tsukamoto O, Liem D, Streicher J, Wang Y, Ping P. Differential Regulation of Proteasome Function in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy. *Circulation Research*. 29 oct 2010;107(9):1094-101.
42. Stansfield WE, Tang RH, Moss NC, Baldwin AS, Willis MS, Selzman CH. Proteasome inhibition promotes regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. févr 2008;294(2):H645-650.
43. Depre C, Wang Q, Yan L, Hedhli N, Peter P, Chen L, et al. Activation of the cardiac proteasome during pressure overload promotes ventricular hypertrophy. *Circulation*. 24 oct 2006;114(17):1821-8.
44. Bellien J. Exploration biologique de la fonction endothéliale. *Revue Francophone des Laboratoires*. juin 2020;2020(523):45-51.
45. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med*. 20 janv 2022;8:798958.
46. Stangl K, Stangl V. The ubiquitin-proteasome pathway and endothelial (dys)function. *Cardiovascular Research*. 15 janv 2010;85(2):281-90.
47. Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Płoska A, Dobrucki IT, Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia—The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules*. 3 juill 2021;11(7):982.
48. Qiu M, Chen J, Li X, Zhuang J. Intersection of the Ubiquitin–Proteasome System with Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. *IJMS*. 13 oct 2022;23(20):12197.
49. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Murthy HS, Wingard JR, et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med*. janv 2021;10(1):70-8.
50. Moreau P, Stewart KA, Dimopoulos M, Siegel D, Facon T, Berenson J, et al. Once-weekly (70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple

- myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Medicine*. mai 2020;9(9):2989-96.
51. Facon T, Niesvizky R, Mateos MV, Siegel D, Rosenbaum C, Bringhen S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Advances*. 10 nov 2020;4(21):5449-59.
 52. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 1 nov 2022;43(41):4229-361.
 53. Jain T, Narayanasamy H, Mikhael J, Reeder CB, Bergsagel PL, Mayo A, et al. Systolic dysfunction associated with carfilzomib use in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 13 déc 2017;7(12):642.
 54. Makris N, Georgiopoulos G, Laina A, Tselegkidi ME, Fotiou D, Kanellias N, et al. Cardiac mechanics in response to proteasome inhibition: a prospective study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 24 avr 2023;24(5):643-52.
 55. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*. 7 oct 2024;45(38):3912-4018.
 56. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 1 juill 2021;42(25):2439-54. 1.
 57. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, De Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*. 1 juill 2021;42(25):2455-67.
 58. Cho JH, Shin SY, Kim H, Kim M, Byeon K, Jung M, et al. Smoking Cessation and Incident Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 1 nov 2024;7(11):e2442639.
 59. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, De Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovascular Research*. 5 sept 2023;119(11):2017-32.
 60. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 12 févr 2022;43(7):561-632.
 61. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association

- (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361.
62. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
 63. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(2):e151-e180.
 64. Garcia-Guiñón, A., Charry, P.A., Jimenez, M. *et al*. Real-world evidence of Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRD) Scheme in patients with relapsed / refractory multiple myeloma. *Ann Hematol* **104**, 1177–1186 (2025).
 65. Palmieri, S., Rocco, S., Vitagliano, O. *et al*. KRD (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the real-life: a retrospective survey in 123 patients. *Ann Hematol* **99**, 2903–2909 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04158-4>
 66. Dukovski D, Stavridis IP, Trajkova S, Ridova N, Grivcevska M, Kostojcinoska V. MM-364 A Retrospective Study of Tobacco Use and Multiple Myeloma: Evidence Against an Association Between Smoking and Incidence/Outcome. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. oct 2022;22:S421.
 67. Markus E, Trestman S, Cohen Y, Angel Y, Sofer Y, Mittelman M, et al. Components of metabolic syndrome in patients with multiple myeloma and smoldering multiple myeloma. *BMC Cancer*. déc 2020;20(1):489.
 68. Shah UA, Moshier E, Derkach A, Huang Y, Mailankody S, Tan CR, et al. Prevalence and impact of diabetes on survival of patients with multiple myeloma in different racial groups. *Blood Advances*. 9 janv 2024;8(1):236-47.
 69. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the “Ligue Contre l'Obésité”. *JCM*. 25 janv 2023;12(3):925.
 70. OECD, European Commission. Health at a Glance: Europe 2024: State of Health in the EU Cycle [Internet]. OECD; 2024 [cité 13 sept 2025]. (Health at a Glance: Europe). D
 71. Makris A, Pagkali A, Nikolousis E, Filippatos TD, Agouridis AP. High-density lipoprotein cholesterol and multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis Plus*. déc 2023;54:7-13.

72. Markus E, Trestman S, Cohen Y, Angel Y, Sofer Y, Mittelman M, et al. Components of metabolic syndrome in patients with multiple myeloma and smoldering multiple myeloma. *BMC Cancer*. déc 2020;20(1):489.
73. Blacher J, Gabet A, Vallée A, Ferrières J, Bruckert E, Farnier M, et al. Prevalence and management of hypercholesterolemia in France, the Esteban observational study. *Medicine*. 11 déc 2020;99(50):e23445.
74. Mian HS, Fiala MA, Sanchez L, Vij R, Wildes TM. Renal failure among multiple myeloma patients utilizing carfilzomib and associated factors in the “real world”. *Ann Hematol*. mai 2021;100(5):1261-6.
75. Olié V, Cheddani L, Stengel B, Gabet A, Grave C, Blacher J, et al. Prévalence de la maladie rénale chronique en France, Esteban 2014–2016. *Néphrologie & Thérapeutique*. déc 2021;17(7):526-31. 1.
76. Chari A, Mezzi K, Zhu S, Werther W, Felici D, Lyon AR. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. déc 2016;16(1):912.
77. Dhakal B, Einsele H, Schecter JM, Deraedt W, Lendvai N, Slaughter A, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and 1–3 Prior Lines of Therapy: Optum Database. *Cancer Medicine*. août 2025;14(15):e71093.
78. Mingrone G, Astarita A, Colomba A, Catarinella C, Cesareo M, Airale L, et al. Patients with Very High Risk of Cardiovascular Adverse Events during Carfilzomib Therapy: Prevention and Management of Events in a Single Center Experience. *Cancers*. 10 févr 2023;15(4):1149.
79. Gabet A, Blacher J, Pousset F, Grave C, Lailler G, Tuppin P, *et al.* Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en France. *Bull Épidémiol Hebd*. 2025;(HS):39-44.
80. Backs D, Saglam I, Löffler C, Ihne S, Morbach C, Brenner S, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and diseases in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Oncotarget*. 7 mai 2019;10(34):3154-65.
81. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. juill 2020;396(10245):186-97.
82. Perrot A, Delimpasi S, Spanoudakis E, Frølund U, Belotti A, Oriol A, et al. An open-label phase 2 study treating patients with first or second relapse of multiple myeloma with carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd): SELECT study. *Leukemia & Lymphoma*. 11 mai 2024;65(6):833-42.
83. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, Nasserinejad K, Broijl A, Troia R, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *HemaSphere*. oct 2022;6(10):e786.
84. Katodritou, E., Vadikolia, C., Lalagianni, C. *et al.* “Real-world” data on the efficacy and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who were

- treated according to the standard clinical practice: a study of the Greek Myeloma Study Group. *Ann Hematol* **93**, 129–139 (2014).
85. Ahmad J, Thurlapati A, Thotamgari S, Grewal US, Sheth AR, Gupta D, Beedupalli K and Dominic P (2022) Anti-cancer Drugs Associated Atrial Fibrillation—An Analysis of Real-World Pharmacovigilance Data. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:739044.
 86. Astarita A, Mingrone G, Airale L, Cesareo M, Colomba A, Catarinella C, et al. Carfilzomib-Based Regimen and Cardiotoxicity in Multiple Myeloma: Incidence of Cardiovascular Events and Organ Damage in Carfilzomib-Dexamethasone versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone. A Real-Life Prospective Study. *Cancers*. 2 févr 2023;15(3):955.
 87. El-Cheikh J, Moukalled N, Malard F, Bazarbachi A, Mohty M. Cardiac toxicities in multiple myeloma: an updated and a deeper look into the effect of different medications and novel therapies. *Blood Cancer J.* 19 mai 2023;13(1):83.
 88. Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Georgiopoulos G, Ntanas-Stathopoulos I, Terpos M, et al. Daratumumab may attenuate cardiac dysfunction related to carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5057.
 89. Tao Y, Duan J, Huang K, Wang R, Feng Q, Yang C, et al. CD38 connects the heart and brain. *Transl Psychiatry*. 11 sept 2025;15(1):342.
 90. Hoit, B. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *JACC*. 2014 Feb, 63 (6) 493–505.
 91. Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner A, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. *Clinical Transplantation*. mars 2023;37(3):e14710.
 92. Basin S, Cezar M, Fraix A, Pace N, Filippetti L, Schulmann S, et al. A longitudinal study of right ventricular function of patients with multiple myeloma treated with carfilzomib. *ERJ Open Res*. mars 2025;11(2):00861-2024.
 93. Makris N, Georgiopoulos G, Laina A, Tselegkidi ME, Fotiou D, Kanellias N, et al. Cardiac mechanics in response to proteasome inhibition: a prospective study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 24 avr 2023;24(5):643-52.
 94. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2021;77(4):392-401.
 95. Imam F, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, Ansari MA, Almutairi MM, Alshammari M, et al. Apremilast reversed carfilzomib-induced cardiotoxicity through inhibition of oxidative stress, NF-κB and MAPK signaling in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 21 nov 2016;26(9):700-8.

96. Papanagnou E, Gumeni S, Sklirou AD, Rafeletou A, Terpos E, Keklikoglou K, et al. Autophagy activation can partially rescue proteasome dysfunction-mediated cardiac toxicity. *Aging Cell*. nov 2022;21(11):e13715.
97. Lang RM, et al. *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
98. Nagueh SF, et al. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360.

Annexe 1

Critères de réponse au traitement du myélome multiple selon l'IMWG.

Acronyme	Réponse	Définition
CRs	Réponse complète stricte (<i>stringent CR</i>)	Réponse complète avec un ratio de chaînes légères libres normal et l'absence médullaire de cellules plasmocytaires clonales à l'immunohistochimie ou cytométrie en flux.
CR	Réponse complète (<i>complete response</i>)	Disparition du pic monoclonal sérique et urinaire par immunofixation, Moins de 5% de plasmocytes médullaires, disparition des plasmocytomes extramédullaires.
VGPR	Très bonne réponse partielle (<i>very good partial response</i>)	Pic monoclonal sérique détectable par immunofixation mais non par électrophorèse, ou diminution $\geq 90\%$ de la protéine monoclonale sérique et excrétion urinaire < 100 mg/24h.
PR	Réponse partielle (<i>partial response</i>)	Diminution $\geq 50\%$ de la protéine monoclonale sérique et diminution $\geq 90\%$ de la protéinurie de Bence-Jones (ou < 200 mg/24h).
SD	Maladie stable (<i>stable disease</i>)	Ne répond pas aux critères de PR ou mieux, mais ne remplit pas non plus les critères de progression.
PD	Progression de la maladie (<i>progressive disease</i>)	Augmentation $\geq 25\%$ par rapport au nadir d'un des critères : protéine monoclonale sérique, protéinurie, ratio chaînes légères libres, plasmocytes médullaires, apparition de nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes, ou aggravation d'une hypercalcémie.

Tableau adapté de : Durie, B., Harousseau, J.L., Miguel, J. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20, 1467–1473 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284>

Version anglophone consultable sur : <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>

Annexe 2

Classement des effets indésirables selon la CTCAEv5.

Principale général de la classification :

- Grade 1 : léger, asymptomatique ou symptômes mineurs, prise en charge simple, pas d'impact fonctionnel.
- Grade 2 : modéré, impact fonctionnel minimal, intervention locale ou médicamenteuse simple.
- Grade 3 : sévère, invalidant, hospitalisation possible, limitation majeure des activités de la vie quotidienne.
- Grade 4 : menaçant le pronostic vital, prise en charge urgente.
- Grade 5 : décès lié à l'évènement indésirable.

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<i>Neuropathie périphérique sensitive</i>	Paresthésies/asymptomatique, perte réflexe légère	Symptômes modérés, limitation fonctionnelle minimale, médicaments nécessaires	Symptômes sévères, limitation importante des activités de la vie quotidienne	Déficit invalidant, dépendance aux soins	Décès
<i>HTA</i>	PAS 120–139 mmHg ou PAD 80–89 mmHg, non médicamenteuse	PAS 140–159 ou PAD 90–99, traitement médicamenteux requis	PAS $\geq$ 160 ou PAD $\geq$ 100, non contrôlée malgré traitement, hospitalisation possible	Crise hypertensive, urgence vitale	Décès
<i>Insuffisance cardiaque</i>	Asymptomatique, anomalies mineures à l'imagerie ou BNP légèrement élevé	Symptômes légers, dyspnée à l'effort modéré, réponse au traitement standard	Dyspnée au repos ou à l'effort minime, hospitalisation nécessaire, altération marquée de la FEVG	Choc cardiogénique, assistance circulatoire requise	Décès

<i>Cardiopathie ischémique</i>	Douleur thoracique non spécifique, anomalies ECG sans symptômes	Angor stable nécessitant traitement médicamenteux	Angor instable ou infarctus non ST+, hospitalisation	IDM ST+, complications graves (arythmie, choc)	Décès
<i>Troubles du rythme et de la conduction</i>	Palpitations bénignes, anomalies ECG sans symptômes	Arythmie symptomatique nécessitant traitement non urgent	Arythmie sévère nécessitant traitement urgent, hospitalisation (ex. FA rapide, TV soutenue)	Arythmie menaçant le pronostic vital, assistance urgente (ex. FV, torsades de pointes)	Décès

Adapté de : U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Published: November 27, 2017.

Disponible via: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Annexe 3

Essais pivots sur le Carfilzomib fréquemment cités ici, tous considéraient des myélome en rechute ou réfractaires :

Essai	Design	Schéma testé	Comparateur	Principaux résultats (efficacité)	Toxicité CV rapportée
ASPIRE (2015) [23]	Phase III 792 patients	KRd (Carfilzomib bi-weekly 56 mg/m ²)	Rd	PFS 26,3 vs 17,6 mois ORR 87% vs 67%	CVAEs ≥3 : 8% (HTA 4,3%, insuffisance cardiaque 3,8%)
ENDEAVOR (2017) [20]	Phase III 929 patients	Kd (Carfilzomib bi-weekly 20/56 mg/m ²)	Vd	PFS 18,7 vs 9,4 mois ORR 77% vs 63%	CVAEs ≥3 : 10% (HTA 9%, IC 4,8%)
CANDOR (2020) [81]	Phase III 466 patients	DKd (Carfilzomib 56 mg/m ² bi-weekly)	Kd	PFS NA vs 15,8 mois ORR 84% vs 75%	Insuffisance cardiaque : 3,9% vs 8,5%
ARROW (2018) [27]	Phase III 478 patients	Kd (Carfilzomib weekly 70 mg/m ²)	Kd (Carfilzomib bi-weekly 27 mg/m ²)	PFS 11,2 vs 7,6 mois ORR 62,9% vs 40,8%	CVAEs ≥3 : 10% (HTA, IC)
CHAMPION-1 (2016) [25]	Phase I/II, 104 patients	Kd (Carfilzomib weekly 70 mg/m ²)		ORR 77% PFS 12,6 mois	HTA 13%, insuffisance cardiaque 7%

Annexe 4

Détail des schémas de traitement.

Schéma	Molécules	Posologies (weekly)	Moment d'administration	Durée du cycle
DKd	Daratumumab Carfilzomib Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Daratumumab 1800 mg SC Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Daratumumab : hebdomadaire jusqu'à mensuel Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
K-Ven-Dex	Carfilzomib Venetoclax Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Venetoclax po 400–800 mg Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Venetoclax quotidien Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
KCd	Carfilzomib Cyclophosphamide Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Cyclophosphamide po 300 mg/m ² Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Cyclophosphamide J1, J8, J15 Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
Kd	Carfilzomib Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
D-KPd	Daratumumab Carfilzomib Pomalidomide Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Pomalidomide 4 mg Daratumumab 1800 mg SC Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Pomalidomide J1–21 ; Daratumumab : hebdomadaire jusqu'à mensuel Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
Isa-Kd	Isatuximab Carfilzomib Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Isatuximab 10 mg/kg IV Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Isatuximab : hebdomadaire puis bi-hebdomadaire ; Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
KPd	Carfilzomib Pomalidomide Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Pomalidomide 4 mg Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Pomalidomide J1–21 ; Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours
KRd	Carfilzomib Lenalidomide Dexaméthasone	Carfilzomib 70 mg/m ² Lenalidomide 25 mg Dexaméthasone 40 mg	Carfilzomib : J1, J8, J15 Lenalidomide J1–21 Dexaméthasone hebdomadaire	28 jours

Annexe 5

Paramètres échocardiographiques, valeurs normales et interprétation [97,98].

Paramètre	Unité	Valeurs normales	Signification physiologique
Diamètre télédiastolique du VG	mm	Homme : 42–59 Femme : 39–53	Taille cavité VG en diastole. Augmenté en cas de surcharge volumique chronique ou myocardiopathie dilatée.
Volume télédiastolique du VG (indexé)	mL/m ²	Homme : 34–74 Femme : 29–61	Charge volumique du VG.
FEVG (Fraction d'éjection du VG)	%	52–72	Fonction systolique globale du VG.
Masse du VG (indexée)	g/m ²	Homme : 49–115 Femme : 43–95	Une hypertrophie du VG traduit une postcharge chronique.
SLG (Strain longitudinal global)	% (négatif)	≤ –18 (pathologique si > –16)	Evalue la contractilité longitudinale du VG, reflet de dysfonctions précoces.
Volume OG indexé	mL/m ²	< 34	Charge diastolique chronique, compliance VG.
E/A	-	0,8–2,0	Fonction diastolique du VG.
E' septal	cm/s	> 7	Vitesse de relaxation septale.
E' latéral	cm/s	> 10	Vitesse de relaxation latérale.
E/E'	-	< 14	Estimation des pressions de remplissage du VG.
TAPSE	mm	≥ 17	Fonction systolique du VD.
S' tricuspide	cm/s	≥ 9,5	Fonction systolique VD.
Diamètre télédiastolique du VD	mm	< 41	Taille du VD en diastole. Augmenté en réponse à une surcharge de pression (hypertension pulmonaire, embolie pulmonaire) ou de volume.

AUTEURE : CHOVET Morgane

Date de soutenance : 01/10/2025

Titre de la thèse : Toxicité cardiaque du Carfilzomib en schéma weekly : analyse rétrospective des patients traités au CHU de Lille de 2018 à 2024.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : *Hématologie*

DES + FST/option : *Hématologie*

Mots-clés : Myélome multiple, Carfilzomib, inhibiteurs du protéasome, cardiotoxicité

Résumé : Le Carfilzomib, inhibiteur du protéasome utilisé dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire, est associé à une toxicité cardiovasculaire significative. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique incluant 77 patients traités entre 2018 et 2024 par schémas hebdomadaires de Carfilzomib à 56 ou 70 mg/m².

À l'inclusion, les comorbidités cardiovasculaires étaient fréquentes, notamment l'hypertension artérielle (52 %), avec une surreprésentation dans le groupe 56 mg/m². Les taux de réponse globale étaient similaires entre les deux groupes (~69 %), mais la survie sans progression était significativement plus longue à 70 mg/m² (12 vs 3 mois, $p < 0,05$). Les événements indésirables cardiovasculaires graves ($\geq$ grade 3) étaient plus fréquents dans le groupe 56 mg/m² (33 % vs 12 %).

L'analyse échocardiographique a identifié deux paramètres de risque de toxicité : un volume de l'oreillette gauche indexé élevé et une diminution du TAPSE, suggérant l'importance d'évaluer la surcharge diastolique chronique et la fonction ventriculaire droite. Le suivi échographique séquentiel, limité par la faible disponibilité des examens, n'a pas montré de tendance claire.

En conclusion, malgré un profil initial plus défavorable dans le groupe 56 mg/m², le schéma à 70 mg/m² apparaît plus efficace et mieux toléré. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi échographique standardisé et ouvrent la voie à des stratégies prospectives de prévention cardiovasculaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry Facon

Assesseurs :

Monsieur le Professeur David Montaigne

Madame le docteur Doriane Cavalieri

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Salomon Manier