

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 2 Octobre 2017  
Par Mlle Lucie Dupont**

---

**Traitement du myélome multiple en 1ère ligne chez les patients non éligibles à  
une greffe : quelle est la place de Revlimid® ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **M. Thierry Dine**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur/ conseiller de thèse :**  
**Mme Annabelle Dupont**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** **M. Philippe Péchon**  
Docteur en Pharmacie  
Responsable Accès au Marché, Celgene



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

### A mon jury :

A **M. Thierry Dine** pour avoir accepté de présider cette thèse mais également pour la qualité de son enseignement lors de mes années d'études à la faculté.

A **Mme Annabelle Dupont**, pour votre disponibilité, votre aide et vos conseils pour l'élaboration de ce travail. Merci également pour vos cours qui m'ont initiée et donné goût à l'hématologie.

A **M. Philippe Péchon**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour tes encouragements et le temps que tu m'as accordé pour la réalisation de cette thèse.

### A mes proches :

Ma famille, Clément ainsi que mes amis d'enfance, de fac, de l'ESCP et d'ailleurs, un immense merci pour votre soutien, votre écoute et votre bonne humeur au quotidien.

# Table des matières

Introduction.....	16
Partie 1 : Le Myélome Multiple .....	17
I. Définition, épidémiologie et physiopathologie .....	17
a. Définition .....	17
b. Epidémiologie et facteurs de risque .....	19
c. Physiopathologie .....	24
II. Diagnostic.....	29
a. Manifestations cliniques .....	29
b. Circonstances de découverte.....	31
c. Bilan initial .....	33
d. Pronostic .....	39
III. Formes cliniques, évolution et complications .....	42
a. Formes cliniques .....	42
b. Evolution .....	44
c. Complications.....	45
Partie 2 : La prise en charge du Myélome Multiple.....	48
I. Objectifs de la prise en charge .....	48
a. Critères de réponse de l'IMWG .....	49
b. Suivi de la réponse.....	54
III. Principales molécules utilisées dans le myélome multiple.....	56
a. Agents de chimiothérapie.....	56
b. Corticoïdes .....	58
c. Molécules récentes .....	58
IV. Greffe de cellules souches hématopoïétiques .....	61
V. Stratégie thérapeutique .....	62
a. Prise en charge en 1 <sup>ère</sup> ligne .....	63
b. Prise en charge en 2 <sup>ème</sup> ligne .....	66
c. Prise en charge en 3 <sup>ème</sup> ligne et plus .....	67
d. Patients asymptomatiques .....	67
VI. Traitement des complications.....	69
a. Complications osseuses.....	69
b. Hypercalcémie .....	69
c. Insuffisance rénale .....	70
d. Hyperviscosité.....	70
e. Neutropénie/ infections.....	70
f. Anémie .....	71
g. Thrombose .....	71

VII. Suivi.....	71
a. Suivi du myélome multiple.....	71
b. Prévention et dépistage d'un second cancer.....	72
c. Signes évocateurs de reprise évolutive.....	72
Partie 3 : Revlimid®, lénalidomide dans le Myélome Multiple .....	74
I. Historique.....	74
a. Thalidomide.....	74
b. Famille des IMiDs .....	75
II. Caractéristiques .....	76
a. Propriétés pharmaceutiques .....	76
b. Mécanisme d'action dans le myélome multiple .....	77
c. Pharmacocinétique .....	79
III. Développement clinique dans le myélome multiple .....	82
a. En rechute : études MM-009 et MM-010.....	82
b. En 1 <sup>ère</sup> ligne chez les patients non éligibles à une greffe : étude MM-020 (FIRST).....	83
IV. Place de Revlimid® en 1 <sup>ère</sup> ligne chez les patients inéligibles à une greffe.....	104
a. AMM.....	104
b. Place dans la stratégie thérapeutique selon la Commission de la Transparence .....	104
c. En pratique.....	105
Conclusion.....	108
Bibliographie.....	109

## Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASC : Aire Sous la Courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BP : Bendamustine – Prednisone

CRP : Protéine C Réactive

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules Souches Périphériques

DRd : Daratumumab – Revlimid® - Dexaméthasone

EMA : European Medicine Agency

EPP : Electrophorèse des Protéines Plasmatiques

EPS : Electrophorèse des Protéines Sériques

ETEV : Evénement Thrombo-Embolique Veineux

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IF : Immunofixation

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

Ig : Immunoglobuline

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IL : Interleukine

IMWG: International Myeloma Working Group

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : International Staging System

KRd : Kyprolis® - Revlimid® - Dexaméthasone

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MM : Myélome Multiple

MP : Melphalan – Prednisone

MPR-R : Melphalan – Prednisone – Revlimid® - Revlimid®

MPT : Melphalan – Prednisone - Thalidomide

MPV : Melphalan – Prednisone – Velcade®

MRD : Minimal Residual Disease (maladie résiduelle)

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPG : Ostéoprotégérine

ORR : Overall Response Rate (taux de réponse globale)

OS : Overall Survival (survie globale)

PAD : Velcade® – Doxorubicine – Dexaméthasone

PD : Progression Disease (progression de la maladie)

PFS : Progression Free Survival (survie sans progression)

RC (CR) : Réponse Complète (Complete Response)

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

Rd : Revlimid® - Dexaméthasone

R-ISS : Revised International Staging System

RM (MR) : Réponse Minimale (Minimal Response)

RP (PR) : Réponse Partielle (Partial Response)

SFH : Société Française d'Hématologie

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMR : Service Médical Rendu

TBPR (VGPR) : Très Bonne Réponse Partielle (Very Good Partial Response)

TDM : Tomodensimétrie

TEP : Tomographie Par Emission de Positons

TNF : Tumor Necrosis Factor

TTF : Time To Failure (temps jusqu'à échec)

TTNT : Time To Next Treatment (temps jusqu'au traitement suivant)

TTP : Time To Progression (temps jusqu'à progression)

VCD : Velcade® - Cyclophosphamide - Dexaméthasone

VD : Velcade® - Dexaméthasone

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VRD : Velcade® - Revlimid® - Dexaméthasone

VS : Vitesse de Sédimentation

VTD : Velcade® - Thalidomide - Dexaméthasone

## Table des illustrations

Figure 1 Situation du myélome multiple parmi les hémopathies malignes .....	18
Figure 2 Incidence estimée en 2011 des hémopathies malignes en France (données de l'INCa) [10].....	20
Figure 3 Evolution de l'incidence du myélome multiple chez l'homme et la femme de 1990 à 2011 [9].....	20
Figure 4 Incidence en France chez l'homme et chez la femme par tranche d'âge en 2012 (chiffres estimés) [8] .....	21
Figure 5 Survie relative en France à 5 ans de 25 localisations de cancer en fonction de leur incidence annuelle (INCa 2010) [11].....	22
Figure 6 MM - Evolution de la survie relative à 10 ans au cours du temps dans différentes classes d'âge [14] .....	23
Figure 7 MM Evolution de la survie relative à 6 ans [15] .....	23
Figure 8 MM - survie selon l'âge au diagnostic [17].....	24
Figure 9 Rôle du microenvironnement dans le MM .....	27
Figure 10 Pic monoclonal en zone gamma à l'électrophorèse des protéines sériques [4] .....	34
Figure 11 Exemple d'électrophorèse des protéines urinaires normale ou révélant la présence d'une chaîne légère (protéine de Bence Jones).....	35
Figure 12 Infiltration médullaire par des plasmocytes malins groupés en amas au cours d'un MM. [18] Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule. [1].....	36
Figure 13 Survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction des anomalies chromosomiques et du taux de B2-microglobuline [3].....	42
Figure 14 Histoire naturelle du myélome .....	44
Figure 15 Evolution du myélome [1] .....	45
Figure 16 Décision thérapeutique pour les patients non éligibles au traitement intensif du MM [31].....	66
Figure 17 Stratégie thérapeutique mise en place dans le MM.....	68
Figure 18 Structure chimique du lénalidomide.....	77
Figure 19 Schéma de l'étude MM-020 [64].....	84
Figure 20 Courbes de survie sans progression après un suivi médian de 37 mois [64] .....	87
Figure 21 Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 37 mois [64] .....	87
Figure 22 Résultats de PFS dans les sous-groupes après un suivi médian de 37 mois [64] .....	88
Figure 23 Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 45,5 mois [45] .....	88
Figure 24 Courbes de survie globale après un suivi médian de 37 mois [64].....	90
Figure 25 Résultats de survie globale dans les sous-groupes après un suivi médian de 37 mois [64].....	91
Figure 26 Courbes de survie globale après un suivi médian de 45,5 mois [45].....	92
Figure 27 Courbes de durée de réponse après un suivi médian de 37 mois [64].....	93
Figure 28 Courbes du temps jusqu'à échec après un suivi médian de 37 mois [64] .....	94
Figure 29 Résultats de temps jusqu'à l'instauration d'un traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne après un suivi médian de 37 mois [64] .....	95
Figure 30 Courbes de temps jusqu'à progression après un suivi médian de 37 mois [64] .....	95
Figure 31 Définition de la PFS2.....	96

Figure 32 Courbes de survie sans progression 2 après un suivi médian de 37 mois [64] .....	97
Figure 33 Résultats du questionnaire QLQ-C30 [101].....	102
Figure 34 Résultats du questionnaire EORTC QLQ-MY20 [101].....	102

Tableau I Fréquence des principales anomalies chromosomiques observées dans le MM [3] .....	25
Tableau II Classification de Durie et Salmon (Hb : hémoglobine, EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques).....	38
Tableau III Classification ISS.....	39
Tableau IV Classification R-ISS.....	40
Tableau V Critères diagnostiques d'un MGUS, MM et plasmocytome solitaire .....	43
Tableau VI Caractéristiques des patients de l'étude MM-020 [64].....	86
Tableau VII Patients encore sous traitement après un suivi médian de 37 mois.....	86
Tableau VIII Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 67 mois .....	89
Tableau IX Patients décédés et en vie .....	90
Tableau X Résultats de survie globale après un suivi médian de 45,5 mois [45] .....	91
Tableau XI Taux de réponse après un suivi médian de 37 mois [64] .....	93
Tableau XII Résultats de PFS2 après un suivi médian de 45,5 mois [45] .....	98
Tableau XIII Effets indésirables rapportés lors de l'étude MM-020 [64].....	98
Tableau XIV Taux des effets indésirables ayant induit des interruptions, réductions ou arrêts du traitement [64].....	100
Tableau XV Seconds cancers primitifs [64] .....	100

## Introduction

Le Myélome Multiple (MM) est une hémopathie maligne grave et peu fréquente de la moelle osseuse qui affecte 30 000 à 35 000 patients en France. Il survient principalement chez des sujets âgés.

Dans les années 60, le traitement standard utilisé était l'association Melphalan – Prednisone (MP), autrement appelé protocole d'Alexanian. Cette association n'améliorant que de quelques mois la survie globale, des progrès thérapeutiques étaient nécessaires pour améliorer le devenir des patients.

Ce n'est que dans les années 1990 que l'utilisation de traitements intensifs suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont permis d'améliorer la survie des patients les plus jeunes, éligibles à une greffe et sans comorbidités.

Pour les patients plus âgés, non éligibles à une greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités, les avancées thérapeutiques sont apparues vers la fin des années 90 ; début des années 2000. Les molécules telles que thalidomide, lénalidomide et bortézomib, utilisées en 1<sup>ère</sup> ligne ou en rechute ont démontré leur efficacité, permettant d'améliorer considérablement la survie des patients atteints de myélome multiple. Le myélome reste une maladie incurable, la rechute est inéluctable mais les patients vivent de plus en plus longtemps avec leur maladie.

Depuis 2007, Revlimid® (lénalidomide) est un standard de traitement pour la prise en charge du myélome multiple chez les patients en rechute, ayant reçu au moins un traitement antérieur. En février 2015, Revlimid® a obtenu une extension d'indication pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du myélome multiple non préalablement traité chez les patients non éligibles à une greffe. Cette nouvelle indication repose essentiellement sur les résultats de l'étude clinique MM-020 (FIRST).

Dans ce cadre, après avoir défini le myélome multiple, la physiopathologie, l'épidémiologie, le diagnostic et les principes de prise en charge de cette maladie, l'objectif de ce travail est de retracer le développement clinique de Revlimid® dans le traitement du myélome multiple. Les données cliniques disponibles permettent également de comprendre l'apport de Revlimid® dans la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe et de discuter de sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

# Partie 1 : Le Myélome Multiple

## I. Définition, épidémiologie et physiopathologie

### a. Définition

- ❖ Envahissement de la moelle osseuse par des plasmocytes tumoraux

Le myélome multiple (MM ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux qui envahissent la moelle hématopoïétique [1].

- ❖ Production d'une immunoglobuline monoclonale

Les plasmocytes tumoraux du MM produisent une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou un fragment d'Ig monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être mise en évidence dans le sang et/ou les urines [2].

Au cours de la réponse immunitaire normale, la présence d'un antigène reconnu comme étranger par l'organisme induit la production de différents anticorps dirigés contre plusieurs molécules constituant cet antigène. Ces molécules reconnues sont les épitopes de l'antigène. Un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes de l'antigène est produit, chaque type d'anticorps étant sécrété par un clone de plasmocytes. La réponse immunitaire normale est dite polyclonale.

Dans le MM, un seul clone de plasmocytes issu d'un seul lymphocyte B se développe de façon exagérée, produisant une seule Ig, dite monoclonale, en excès.

Dans la majorité des cas de myélome multiple (85 %), le clone de plasmocytes tumoraux sécrète une Ig complète (constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères).

Toutefois, dans 15% des cas, il s'agit d'un MM à chaînes légères. Cela signifie que le clone de plasmocytes tumoraux ne produit qu'une Ig incomplète, une chaîne légère libre appelée protéine de Bence-Jones [2]. Il existe également, dans de rares cas, des types de MM non excréant ou non sécrétant. [1]

- ❖ Une hémopathie maligne lymphoïde

La classification OMS 2008 des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes (Figure 1) distingue :

- Les hémopathies malignes affectant la lignée myéloïde : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) ou les Syndromes myélodysplasiques (SMD)
- Les hémopathies malignes affectant la lignée lymphoïde : le Myélome Multiple (MM) ou les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Certaines pathologies dérivent

d'un seul type de lymphocyte. Dans le cas du MM, l'origine est un lymphocyte B muté.

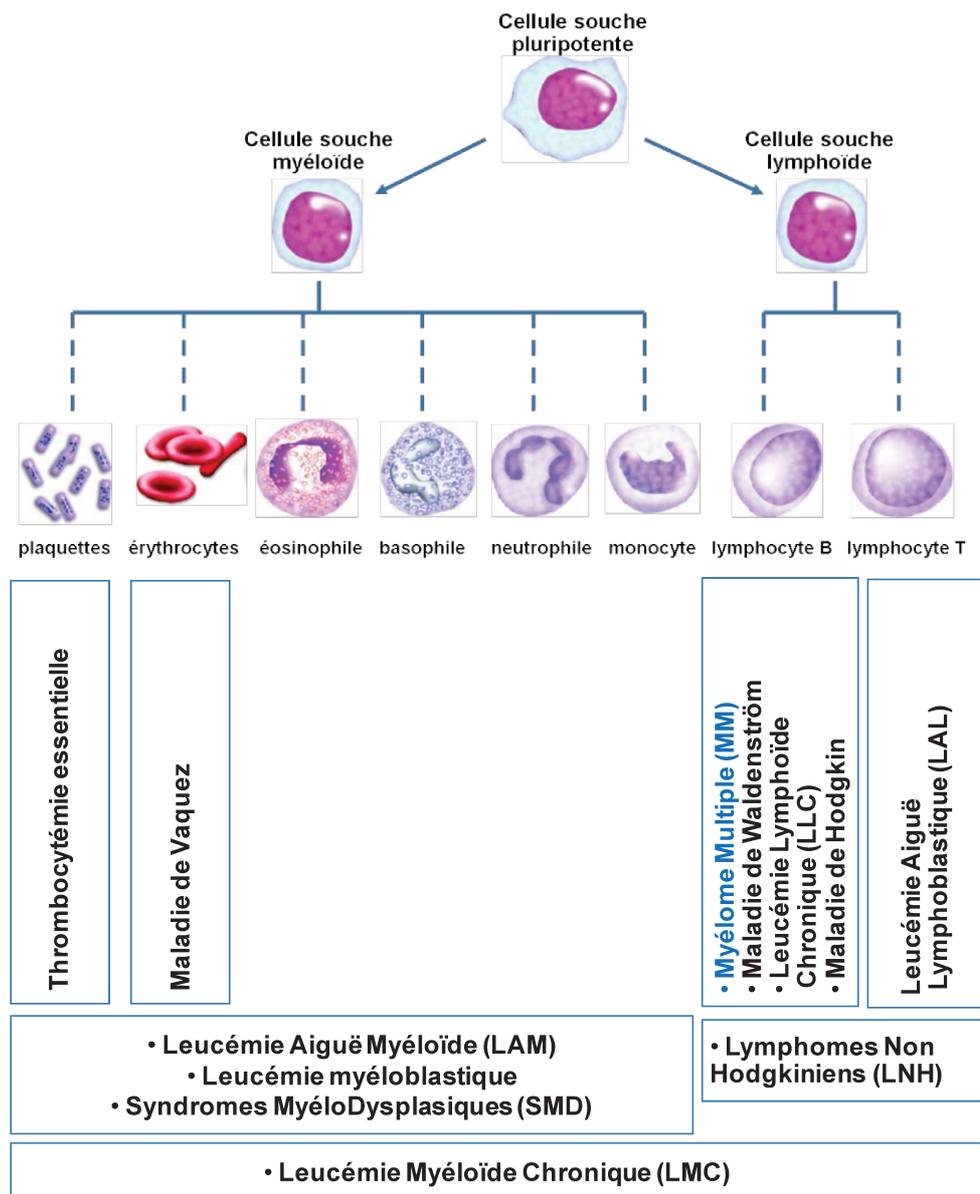


Figure 1 Situation du myélome multiple parmi les hémopathies malignes

❖ Conséquences de l'expansion clonale plasmocytaire

Les manifestations cliniques et biologiques du MM sont les conséquences d'une part de l'accumulation de plasmocytes malins au sein de la moelle osseuse, et d'autre part, de la capacité de ces plasmocytes à produire une Ig complète ou incomplète [3].

La multiplication du clone de plasmocytes malins est responsable d'un envahissement de la moelle [4] qui étouffe progressivement les cellules normales [5]. Cet envahissement est néfaste tant pour l'hématopoïèse que pour la structure osseuse.

On observe alors [4] :

- Un affaiblissement de l'hématopoïèse qui peut affecter l'ensemble des lignées et être à l'origine d'une anémie, une neutropénie et/ou une thrombopénie, ainsi que des manifestations cliniques associées (tels que fatigue et risque d'infections) ;
- Une suppression de la lymphopoïèse B polyclonale normale induisant la baisse des Ig polyclonales (hypogammaglobulinémie). Cela augmente également le risque d'infection ;
- Une destruction du tissu osseux provoquant des douleurs, des fractures, des tassements vertébraux et une hypercalcémie.

L'accumulation de l'Ig monoclonale produite en grande quantité par les plasmocytes malins peut être à l'origine [4] :

- D'un syndrome d'hyperviscosité sanguine
- D'une altération de la fonction rénale par précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux
- De dépôts protéiques dans les tissus, à l'origine d'une amylose.

Nous verrons ultérieurement que ces conséquences cliniques, caractéristiques du MM, aideront lors du diagnostic de la maladie.

#### ❖ Développement du Myélome Multiple

Le myélome multiple est souvent précédé d'un état prémyélomateux nommé dysglobulinémie (ou gammopathie) monoclonale d'origine indéterminée ou MGUS (de l'anglais Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) [6]. Nous verrons par la suite que le développement du MM se déroule en plusieurs étapes.

#### b. Epidémiologie et facteurs de risque

##### i. Données d'épidémiologie

#### ❖ Incidence

Le MM représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes [1]. Après les lymphomes, le MM est la 2<sup>ème</sup> hémopathie maligne la plus fréquente (Figure 2) [3].

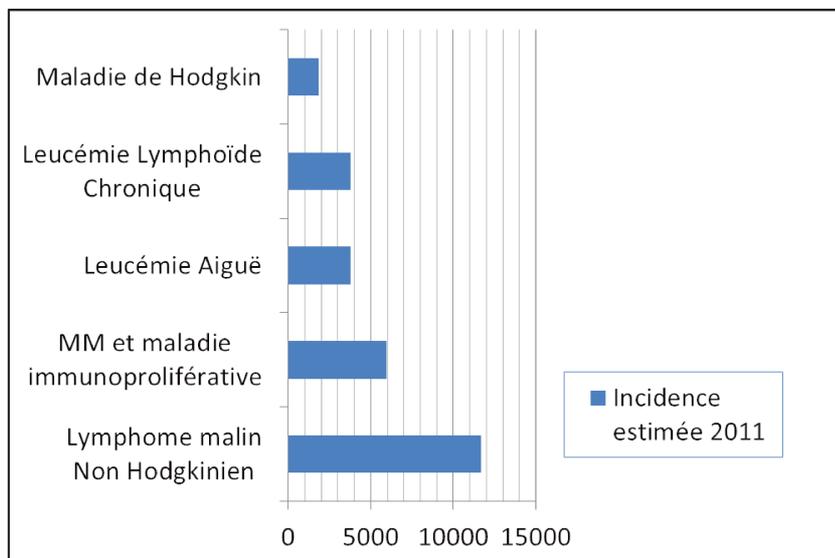


Figure 2 Incidence estimée en 2011 des hémopathies malignes en France (données de l'INCa) [10]

L'incidence du MM est en augmentation. Elle est passée en France d'environ 4000 nouveaux cas estimés / an en 2005, à 5000 nouveaux cas estimés en 2013 (Figure 3). [7]

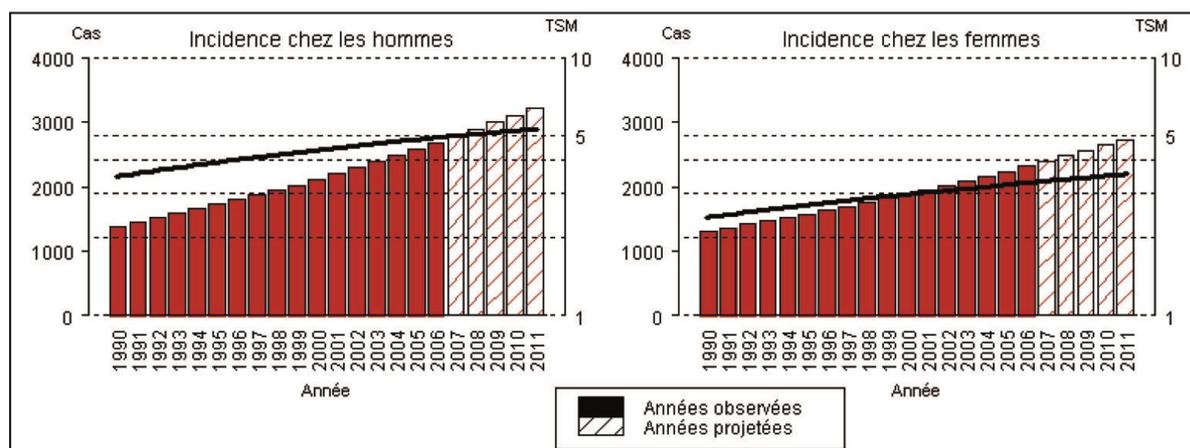


Figure 3 Evolution de l'incidence du myélome multiple chez l'homme et la femme de 1990 à 2011 [9]

#### ❖ Patient-type

Le MM est une hémopathie du sujet âgé.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 75 ans chez les femmes et de 72 ans chez les hommes [8]. La majorité (73%) des patients sont âgés de plus de 65 ans au diagnostic et près de la moitié des nouveaux patients (47%) ont plus de 75 ans [9].

Le MM peut également, plus rarement, affecter des sujets plus jeunes. En effet, 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans [2]. Par ailleurs, le MM n'existe pas chez l'enfant [1].

En 2012, sur 4888 nouveaux cas estimés en France, 52% étaient des hommes (Figure 4) [8].

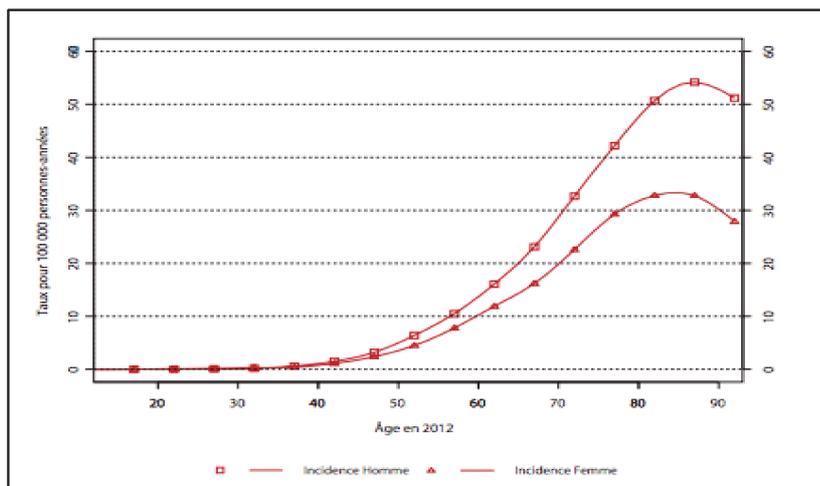


Figure 4 Incidence en France chez l'homme et chez la femme par tranche d'âge en 2012 (chiffres estimés) [8]

#### ❖ Mortalité

Chaque année en France, le MM est responsable d'environ 3000 décès [10]. La survie relative à 5 ans est environ de 40 %, [2] ce qui classe le MM parmi les cancers de pronostic intermédiaire parmi l'ensemble des cancers (Figure 5) [11].

La survie des patients atteints de MM s'est clairement améliorée depuis le début des années 90 (Figure 6) [12]. Ceci est dû à l'utilisation de plusieurs molécules : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide et bortézomib. Aussi, l'arrivée récente de nouvelles molécules (carfilzomib, daratumumab etc...) devrait encore augmenter l'espérance de vie des patients [2] [13] :

- Chez les patients de moins de 60 ans, l'apparition de la greffe de CSH, puis l'amélioration des modalités de cette greffe permettant son utilisation chez des patients un peu plus âgés et en moins bon état général, sont les principales raisons de cette amélioration de la survie chez les patients les plus jeunes, observée depuis la fin des années 90 [14].
- La mise sur le marché de nouvelles molécules (thalidomide, bortézomib et lénalidomide), essentiellement au début des années 2000, a également permis d'améliorer les protocoles de greffe [14].

Jusqu'au début des années 2000, les patients qui ont le plus bénéficié des avancées de la stratégie thérapeutique sont les patients de moins de 60/70 ans, grâce notamment à la greffe [14].

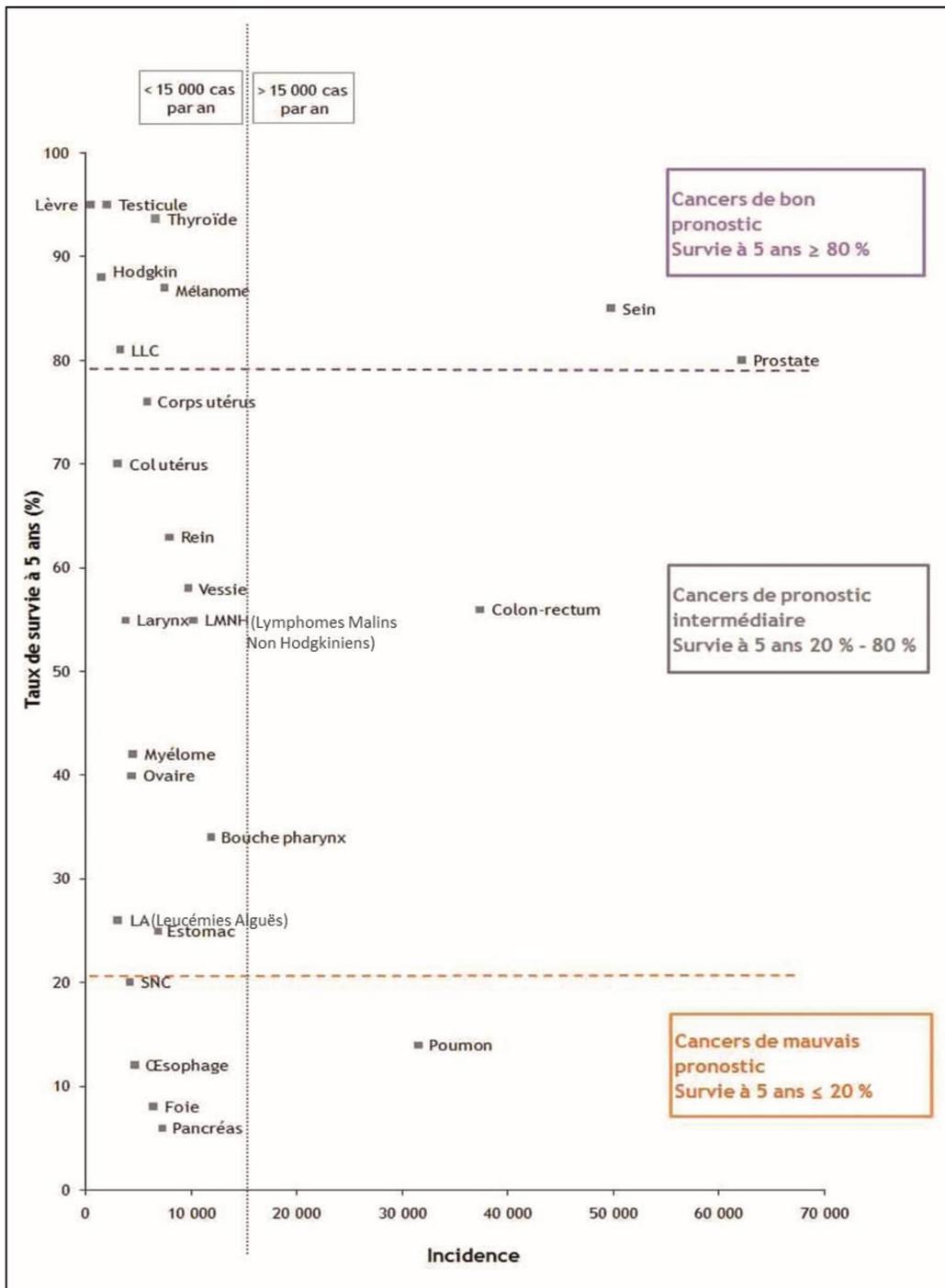


Figure 5 Survie relative en France à 5 ans de 25 localisations de cancer en fonction de leur incidence annuelle (INCa 2010) [11]

Les molécules arrivées au cours des années 2000 ont permis, en complément de la greffe, un gain en survie important dans les populations jeunes et âgées.

Les avancées médicales récentes ont eu un réel impact sur l'espérance de vie des patients atteints de MM. Sur 1056 patients suivis de 2001-2005 et 2006-2010, la survie globale a progressé, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans (Figure 7) [15].

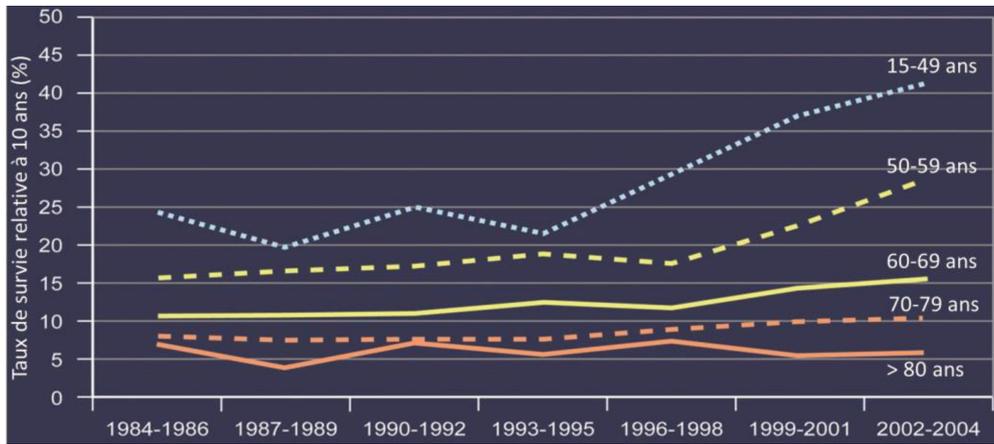


Figure 6 MM - Evolution de la survie relative à 10 ans au cours du temps dans différentes classes d'âge [14]

D'après des données issues du SEER Program (Surveillance, Epidemiology and End Results), l'impact de la prescription des nouvelles molécules sur la survie globale entre les périodes 1998-2003 et 2003-07 est confirmé. Dorénavant, les patients de plus de 70 ans bénéficient eux aussi de cet allongement significatif de survie globale [16].

La survie brute à 5 et 10 ans après le diagnostic est respectivement de 35 % et 16 % tandis que la survie nette est respectivement de 41 % et 21 % [17].

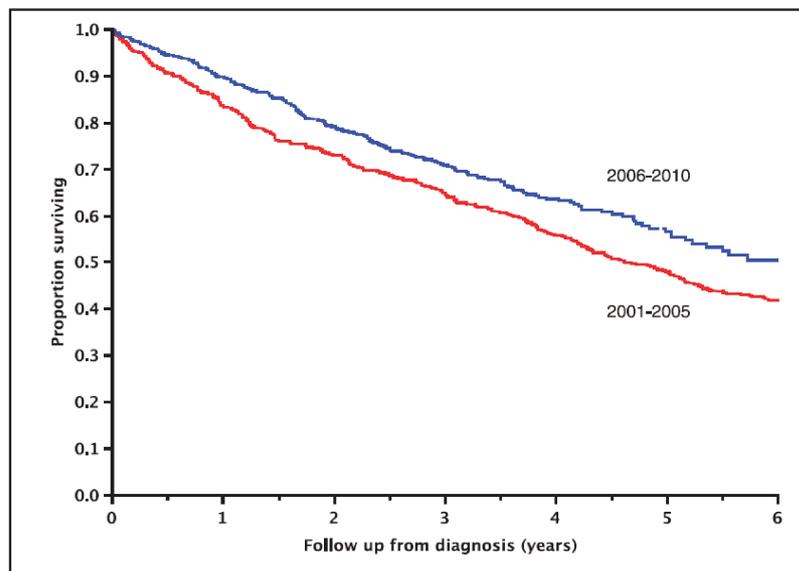


Figure 7 MM Evolution de la survie relative à 6 ans [15]

La différence de survie entre les hommes et les femmes n'est pas significative [17].

La survie nette diminue par contre avec l'âge. Elle passe de 49 % à 10 ans chez les plus jeunes à 11 % chez les sujets les plus âgés (Figure 8) [17].

La période où le taux de mortalité est le plus important est immédiatement après le diagnostic, puis il diminue rapidement jusqu'à la fin de la 1ère année, au-delà il

continue à décroître faiblement. L'excès de mortalité initial est moins net chez les patients jeunes [17].

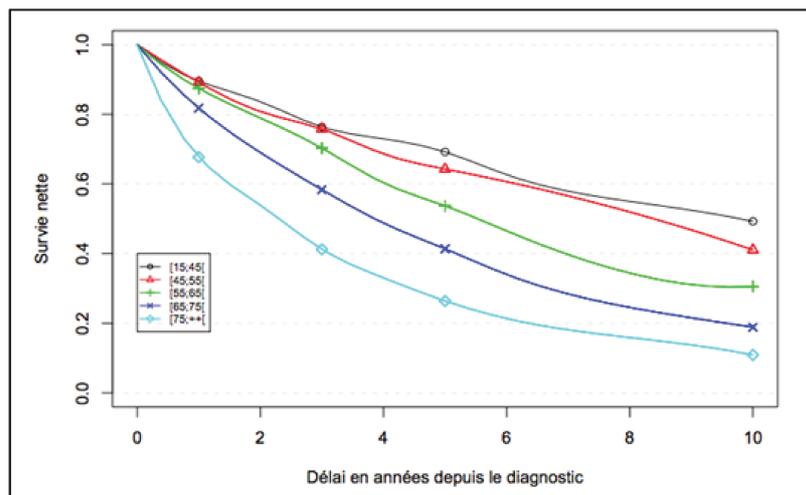


Figure 8 MM - survie selon l'âge au diagnostic [17]

## ii. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque du MM ont été identifiés et pourraient agir conjointement :

- Les radiations ionisantes, liées à des expositions accidentelles [2];
- L'exposition à des toxiques tels que pesticides, benzène, solvants organiques ou dérivés du pétrole [3];
- Le sexe ratio montre une légère prédominance masculine [3];
- L'origine ethnique : le MM est 2 à 3 fois plus fréquent dans la population noire américaine que dans la population caucasienne ; par contre, il est moins fréquent dans la population asiatique [6].

Les facteurs de prédisposition génétique sont également en cours d'évaluation [3].

## c. Physiopathologie

### i. Du lymphocyte B au clone plasmocytaire malin

Il est vraisemblable que la cellule à l'origine du MM soit un précurseur lymphoïde B ayant subi un processus de mutations après une stimulation antigénique chronique [4] [18].

La cellule myélomateuse issue du lymphocyte B muté est un plasmocyte à longue durée de vie et présentant des réarrangements chromosomiques (translocations, délétions, insertions).

Il en résulte la stimulation d'oncogènes (Ras, c-myc, bcl-2) et l'inhibition d'anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs (tel que p53) responsable d'une activité cellulaire anormale progressant vers la malignité et le développement du clone malin, majoritairement par défaut d'apoptose des cellules matures [4].

L'expansion tumorale se traduit par la production de plasmocytes, et peut prendre plusieurs années [18]. On estime qu'il faut environ un milliard de cellules ( $10^9$ ) du même clone pour que le taux d'Ig monoclonale produite puisse être identifié dans le sérum. La masse tumorale peut alors être évaluée à partir du taux sérique de l'Ig monoclonale [18]. Le MM est précédé par un MGUS (dans 99% des cas), état prémyélomateux dans lequel le taux de plasmocytes médullaires et d'Ig monoclonale sont moindres que dans le MM [2].

## ii. Les mutations génétiques

Différentes anomalies chromosomiques ont été identifiées dans le MM (Tableau I).

- Certaines anomalies affectent le nombre de chromosomes [6] :  
Près de la moitié des MM sont hyperdiploïdes (les cellules comportent entre 48 et 74 chromosomes). On peut alors observer des trisomies touchant différents chromosomes (notamment les chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21).
- D'autres anomalies induisent des réarrangements chromosomiques tels que des délétions, des insertions ou des translocations [6]. Les translocations impliquant le chromosome 14 [t(11 ;14), t(4 ;14), t(14 ;16), t(6 ;14) et t(14 ;20)], sont les plus fréquentes.

Tableau I Fréquence des principales anomalies chromosomiques observées dans le MM [3]

Anomalie chromosomique	Fréquence dans le MM
<b>Hyperdiploïdie</b>	50-60 %
<b>Délétion du chromosome 13 (del13)</b>	50 %
<b>Gains 1q</b>	30-40 %
<b>Translocation t(11 ;14)</b>	20 %
<b>Translocation t(4 ;14)</b>	15 %
<b>Délétion du bras court du chromosome 17 (del17p)</b>	10 %
<b>Translocation t(14 ;16)</b>	2-5 %

### iii. Le rôle du microenvironnement médullaire

La croissance et la survie des cellules myélomateuses sont entièrement dépendantes du microenvironnement médullaire [19].

Ce microenvironnement est composé de plusieurs types de cellules :

- Cellules stromales (cellules du tissu de soutien conjonctif médullaire) [20],
- Ostéoblastes / ostéoclastes (responsables respectivement de la formation et de la résorption osseuse) [20],
- Cellules immunitaires [21],
- Cellules endothéliales (formant la paroi des microvaisseaux sanguins) [20].

Les cellules du microenvironnement interagissent entre elles et avec les cellules myélomateuses grâce à des contacts directs par des molécules d'adhésion, et des contacts indirects via des cytokines, des facteurs de croissance et leurs récepteurs respectifs [20].

Ces communications directes ou indirectes activent diverses voies de signalisation intracellulaire, permettant [19] [20] :

- La migration des cellules myélomateuses vers les cellules stromales
- La survie des plasmocytes malins
- La prolifération des cellules myélomateuses
- L'échappement des cellules myélomateuses à la surveillance immunitaire
- L'angiogenèse
- La destruction osseuse
- La résistance aux chimiothérapies.

L'adhésion des plasmocytes malins aux cellules du microenvironnement, notamment les cellules stromales, initie des voies de signalisation (telles que la cascade de signalisation de Ras/Raf/MAPK) ainsi que la production de cytokines, favorisant la croissance cellulaire, la survie et le développement de résistance aux médicaments [21].

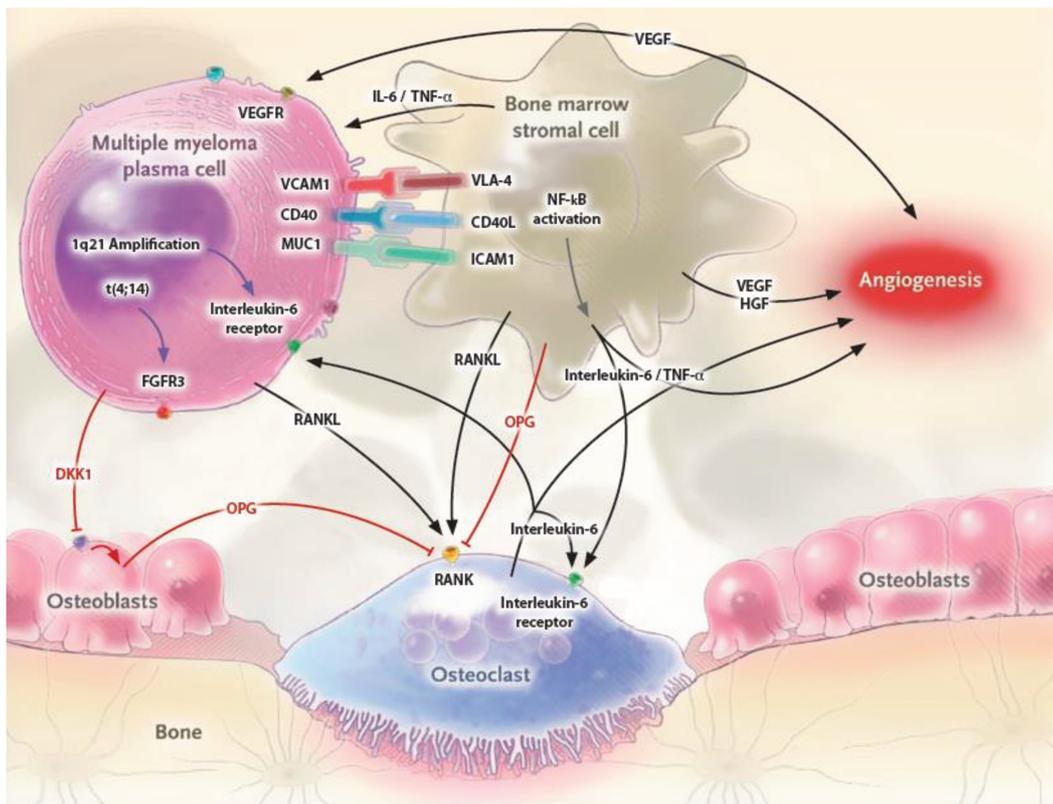


Figure 9 Rôle du microenvironnement dans le MM

La figure 9 représente :

- La stimulation de l'angiogenèse par le VEGF (vascular endothelial growth factor) et l'interleukine-6 (IL-6) secrétés par les cellules stromales par l'intermédiaire des cellules myélomateuses [22]
- La croissance des cellules myélomateuses stimulée par la sécrétion d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ ) par les cellules stromales [19] [23]
- La résorption osseuse suite à un déséquilibre de stimulation entre ostéoblastes et ostéoclastes : les cytokines produites et notamment l'IL-6 vont avoir pour effet la sur-expression du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes. Dans le MM, la destruction osseuse est liée à un déséquilibre entre RANK-ligand qui active les ostéoclastes et l'ostéoprotégérine (OPG) qui active les ostéoblastes [19].

❖ Principales cytokines et facteurs de croissance du microenvironnement

- L'IL-6

Physiologiquement, l'IL-6 induit la différenciation des cellules B en plasmocytes produisant des Ig [4].

Dans le MM, l'IL-6 intervient comme facteur de croissance des plasmocytes malins, mais aussi et surtout comme facteur de survie, en :

- Induisant la surexpression de divers facteurs anti-apoptotiques
- Inhibant l'apoptose [19].

En effet, l'IL-6 joue un rôle important dans l'inhibition de l'apoptose des plasmocytes malins. Ceci explique le phénomène de résistance à la dexaméthasone (médicament anti-inflammatoire utilisé dans le MM) car l'IL-6 s'oppose au mécanisme d'action anti-tumorale du médicament en bloquant le signal d'apoptose induit par la dexaméthasone [19] [21].

La croissance des plasmocytes malins est également favorisée par l'angiogenèse. L'IL-6 stimule la production de VEGF par les plasmocytes malins et inversement [24].

L'IL-6 participe également à l'immunodéficience du MM en empêchant la différenciation des monocytes en macrophages et en cellules dendritiques [19] [23].

Par ailleurs, un autre rôle important de l'IL6 est de stimuler la résorption osseuse ; à l'origine des troubles osseux fréquents dans le MM [18].

Le MM est un exemple classique de maladie maligne résultant davantage d'un défaut d'apoptose des cellules matures que d'un excès de prolifération de précurseurs plasmocytaires [18].

La sécrétion de l'IL-6 par les cellules stromales est stimulée par les cellules myélomateuses :

- via l'adhésion intercellulaire (qui induit l'activation du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B) [21]
- par l'intermédiaire de la synthèse de cytokines (Interleukine-1 et TNF-  $\alpha$ ) [3] <sup>[18]</sup>.

Elle est également favorisée par le VEGF présent dans le microenvironnement médullaire [4].

#### - Le TNF- $\alpha$

Le TNF- $\alpha$ , issu des monocytes, est un facteur de l'inflammation et de la résorption osseuse [19] [21].

Dans le MM, il induit une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion nécessaires à l'interaction entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales, par activation du facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B [19] [20].

Il est également en partie à l'origine de la prolifération des cellules myélomateuses [19].

#### - Le VEGF

Le VEGF est le facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires, il joue un rôle majeur dans l'angiogenèse. La croissance tumorale du MM est étroitement dépendante de la néovascularisation médullaire [20].

Le VEGF est produit par les cellules myélomateuses via l'adhésion de ces cellules avec les cellules stromales. La production de VEGF est également favorisée par l'IL-6 libéré dans le microenvironnement par les cellules stromales.

- Autres facteurs de croissance

Parmi les autres facteurs de croissance, l'IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) est un puissant facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins. Il régule à la fois leur prolifération, leur différenciation et leur apoptose [21].

#### iv. Le rôle du système immunitaire

Les cellules de l'organisme sont contrôlées en permanence par le système immunitaire qui surveille l'apparition de cellules pathogènes ou de cellules anormales telles que les cellules cancéreuses.

Dans le MM, divers types de cellules immunitaires sont défectueuses : les cellules T, les cellules NK, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques [19].

De plus, au fur et à mesure que le MM évolue, l'immunodéficience progresse conduisant à [23] [24] :

- L'incapacité à développer une réponse immunitaire adaptée
- Une surveillance immunitaire défectueuse

## II. Diagnostic

### a. Manifestations cliniques

Les signes cliniques et biologiques observés dans le MM s'expliquent par l'accumulation des plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse et par la surproduction d'une Ig (complète ou non) par ces plasmocytes [3].

L'envahissement médullaire par les plasmocytes malins a des conséquences aussi bien sur l'hématopoïèse que sur le tissu osseux.

Le développement médullaire du clone plasmocytaire perturbe la production de toutes les lignées sanguines, qualitativement et quantitativement, provoquant peu à peu :

- Une anémie, accompagnée de fatigue ;
- Une neutropénie, à l'origine d'une sensibilité accrue aux infections, elle-même aggravée par l'hypogammaglobulinémie (perte de la capacité à produire en quantité adéquate des anticorps polyclonaux) ;
- Et/ou une thrombopénie (surtout à un stade avancé de la maladie).

Le remaniement normal du tissu osseux se déséquilibre au profit d'une résorption osseuse générant :

- Des lésions lytiques,
- Des douleurs,
- Des fractures pathologiques,
- Des tassements vertébraux,
- Une hypercalcémie

La production excessive de l'Ig monoclonale par les plasmocytes malins est responsable [4] :

- D'un syndrome d'hyperviscosité sanguine, par accumulation dans le sang, contribuant à un risque accru de thrombose ;
- D'une altération de la fonction rénale, par accumulation et précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux ;
- D'une amylose, par dépôts protéiques dans divers tissus et organes,

Le syndrome d'hyperviscosité est observé dans 2 à 6 % des cas de myélome [18].

Il est en rapport avec l'accumulation de composants monoclonaux de type IgM, IgA ou IgG. Ce syndrome est précipité ou aggravé par toute déshydratation [18].

Lorsque la viscosité sanguine dépasse un certain niveau, le flux sanguin est alors diminué dans la microcirculation, conduisant à des désordres métaboliques dans les tissus.

Le syndrome d'hyperviscosité se traduit par [18] :

- Une asthénie,
- Des céphalées,
- Des vertiges, étourdissements, confusion, troubles visuels, acouphènes ou surdité brusque,
- Des hémorragies des muqueuses orales, gastro-intestinales et génito-urinaires et des veines rétiniennes.

Il peut également générer des signes cardiovasculaires en rapport avec une hypervolémie (insuffisance cardiaque à débit élevé) [18].

Par ailleurs, l'hyperviscosité entrave la polymérisation de la fibrine, conduisant à la formation de caillots anormaux qui répondent mal au mécanisme normal de fibrinolyse. Ce mécanisme participe à l'élévation du risque de thrombose observé chez les patients atteints de MM.

Les atteintes rénales varient d'une simple élévation de la créatininémie à un tableau d'insuffisance rénale terminale dès le diagnostic. Elles doivent faire l'objet d'une surveillance stricte (créatininémie, clairance de la créatinine et protéinurie des 24h). Lorsque la créatininémie est inférieure à 4 mg/dl, l'atteinte rénale est réversible dans

50% des cas. Au-dessus de ce seuil, le taux de réversibilité tombe à moins de 10 % [3].

L'amylose s'observe dans environ 5 à 15% des cas de MM (surtout dans les MM à IgD ou à chaînes légères  $\lambda$ ) [1] [4].

Elle résulte de l'infiltration de différents organes et tissus par une substance protéique formée à partir des chaînes légères (ou d'une fraction des chaînes légères). Cette substance induit des anomalies et une fragilité vasculaires à l'origine de complications hémorragiques.

L'amylose a également été associée aux thromboses veineuses ou artérielles.

En outre, elle peut entraîner des lésions rénales isolées ou être diffuse, touchant la peau, le cœur, le tube digestif, la langue, les muscles, le système nerveux (entraînant des neuropathies périphériques) [1].

Son diagnostic repose sur une biopsie de muqueuse rectale, gingivale ou de graisse péri-ombilicale [4].

En pratique, les principaux symptômes cliniques du MM sont :

- La fatigue, conséquence de l'anémie, pouvant être aussi un signe d'hypercalcémie [3].
- Les douleurs osseuses, très fréquentes, touchent principalement le rachis, les côtes et le bassin.

Il peut s'agir d'algies radiculaires (c'est-à-dire dues à l'irritation ou à l'inflammation de racines de nerfs rachidiens), bilatérales et symétriques [4].

Elles peuvent également être liées à la destruction du tissu osseux qui peut entraîner de l'ostéoporose, des tassements vertébraux, des lésions lytiques ou des fractures pathologiques (os longs, bassin) soit spontanées, soit liées à un traumatisme minime [3] [4]. Les tassements vertébraux peuvent générer un syndrome de compression médullaire. Les tuméfactions osseuses sont également possibles (plasmocytomes [1]. Plus de 3 lésions osseuses sont identifiées au diagnostic chez 56 % des patients [3].

Le tableau osseux marque toutes les étapes de la maladie : en diminution lors des phases de réponse au traitement, il réapparaît souvent lors des rechutes ou des phases de progression [3]. Plus de 70% des patients auront des fractures pathologiques au cours de l'évolution de la maladie [18].

#### b. Circonstances de découverte

La découverte d'un MM peut être faite suite à l'évocation de symptômes cliniques, ou à la suite d'examen biologiques ou radiologiques [2].

### i. Symptômes cliniques

Dans 70 % des cas, le MM symptomatique se traduit par des douleurs osseuses souvent axiales (rachis, côtes, bassin) [1], persistantes et résistantes au repos et aux antalgiques [2].

Le MM peut parfois être évoqué dans le cadre d'une urgence thérapeutique, devant [2] :

- Des fractures pathologiques (ou fractures spontanées)
- Des signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires
- Des signes d'insuffisance rénale aiguë
- Des signes d'hypercalcémie.

Plus rarement, le MM est découvert suite à l'apparition de manifestations cliniques telles que [2]:

- Des infections bactériennes récurrentes ou persistantes
- Des signes d'amylose : syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque, signes d'hypotension orthostatique, etc.

Enfin, exceptionnellement, le MM symptomatique peut être détecté suite à un syndrome d'hyperviscosité sanguine se manifestant principalement par un déficit neurosensoriel non expliqué [2].

### ii. Signes biologiques

Le diagnostic de MM est de plus en plus souvent évoqué (> 20% des cas) chez un patient asymptomatique lors d'un bilan de santé ou d'explorations biologiques [1].

Les signes biologiques pouvant suggérer un MM sont les suivants [2]:

- Une vitesse de sédimentation (VS) des globules rouges très augmentée avec une CRP normale
- Une anémie
- Une augmentation de la protidémie
- Une hypercalcémie
- Une insuffisance rénale

### iii. Autres situations de découverte

Enfin, le MM peut également être évoqué [2]:

- A la suite d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM) présentant des lésions ostéolytiques ou d'aspect tumoral
- A la découverte d'une ostéoporose avec fracture

- Dans le cadre du suivi d'un MGUS

### c. Bilan initial

#### i. Hémogramme et bilan biologique

Devant des signes d'appel, le médecin demandera un hémogramme et un bilan biologique pour orienter le diagnostic et les examens complémentaires à effectuer.

- Hémogramme : recherche des signes d'insuffisance médullaire (du fait de l'envahissement de la moelle par les plasmocytes) [12] :
  - Anémie (présente chez la moitié des patients)
  - Plus rarement une neutropénie (10 % des patients)
  - Thrombopénie (< 20% des patients au diagnostic) [3].

Dans les phases avancées de MM, des plasmocytes circulants peuvent être observés dans le sang. Cependant, on peut aussi les retrouver au moment du diagnostic (5 % des cas) [3].

- Dosage des protéines totales sériques : retrouve un taux de protides totaux augmenté en raison de l'existence d'une grande quantité d'Ig monoclonale [1].
- Vitesse de sédimentation (VS) : la VS des globules rouges est très augmentée avec une CRP normale (VS > 100 mm chez 85% des patients) [1].
- Créatininémie : recherche d'une insuffisance rénale [2].
- Calcémie avec albuminémie pour calculer la calcémie corrigée. Cette analyse permet de rechercher une hypercalcémie liée à l'ostéolyse. Une hypercalcémie est retrouvée chez 20 à 30 % des patients au diagnostic [2].

#### ii. Bilan immunochimique

En cas de suspicion diagnostique, et devant la présence d'une augmentation de la protidémie, l'objectif des examens diagnostiques est de rechercher l'origine de l'hyperprotidémie par la caractérisation des protéines présentes dans le sang et les urines.

#### ❖ Analyses sanguines

- Électrophorèse des protéines sériques (EPS) : permet de déceler la présence d'un pic étroit (ou bande), dans 85% des cas, traduisant la présence d'une immunoglobuline monoclonale (anticorps sécrété spécifiquement par le clone plasmocytaire malin) (Figure 10) [2].

Dans le MM, l'accumulation de la protéine monoclonale dans le sang se traduit par un pic monoclonal, le plus souvent dans la zone des gammaglobulines [25]. Les autres immunoglobulines sont fréquemment diminuées, on parle alors d'hypogammaglobulinémie [25].

Dans 15 % des cas, l'hypogammaglobulinémie ne s'accompagne pas d'un pic monoclonal. On recherchera alors la présence de chaînes légères dans les urines [2].

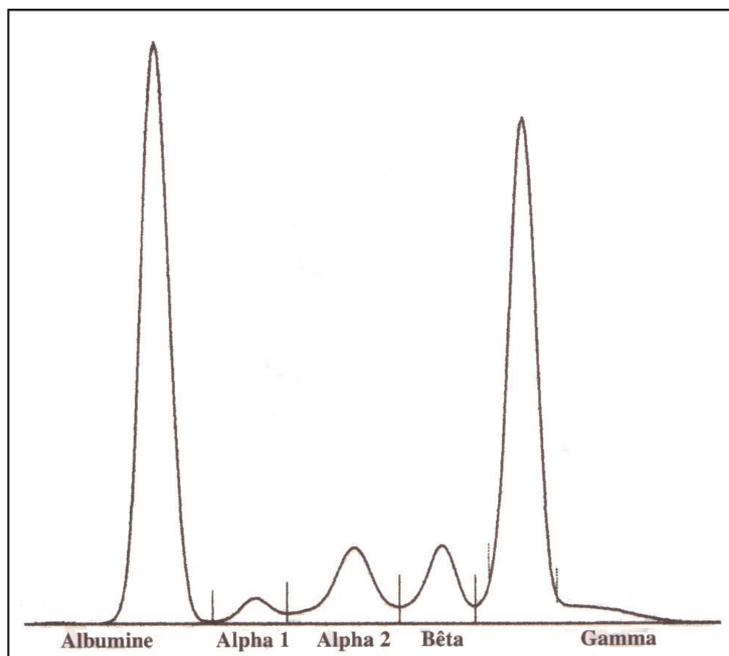


Figure 10 Pic monoclonal en zone gamma à l'électrophorèse des protéines sériques [4]

En cas de pic monoclonal à l'EPS :

- Immunofixation des protéines sériques : caractérise plus précisément le pic pour savoir quelle est l'Ig en cause. Cette analyse permet de typer la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Pour sa chaîne lourde, il s'agit le plus souvent d'une IgG (environ 55%) ou d'une IgA (environ 25%) [2]. Un myélome à IgM est exceptionnel [3] et la présence d'une IgM oriente plutôt vers un diagnostic de maladie de Waldenström. Indépendamment de l'isotype de l'Ig (c'est-à-dire quel que soit le type mis en évidence pour la chaîne lourde), la classe de chaîne légère est de nature kappa ( $\kappa$ ) dans 2/3 des cas et lambda ( $\lambda$ ) dans 1/3 des cas [1].

## ❖ Analyses urinaires

- Protéinurie des 24 heures : c'est le 1<sup>er</sup> examen urinaire réalisé. Si cet examen révèle une quantité importante de protéine, il faut rechercher le type de protéine impliquée grâce à une électrophorèse des protéines urinaires avec immunofixation [18].
- Electrophorèse des protéines urinaires et immunofixation : permettent de rechercher une chaîne légère kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ ) (protéine de Bence-Jones) qui tend à précipiter dans les tubules rénaux et représente une menace particulière pour la fonction rénale (Figure 11) [18].  
Cette protéine est retrouvée dans 50 à 60% des cas de MM. En cas de MM à chaîne légère, elle peut être le seul signe pathologique [2].

NB : cet examen est peu sensible, l'absence de pic ne doit pas conclure à l'absence de sécrétion.

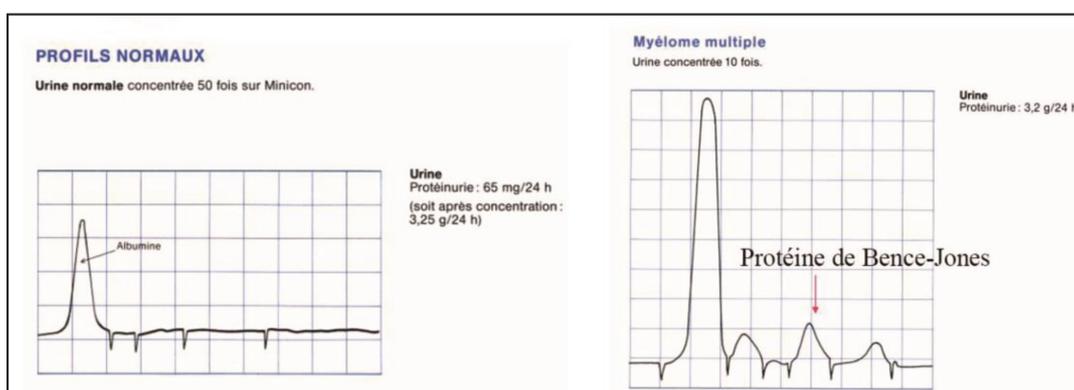


Figure 11 Exemple d'électrophorèse des protéines urinaires normale ou révélant la présence d'une chaîne légère (protéine de Bence Jones)

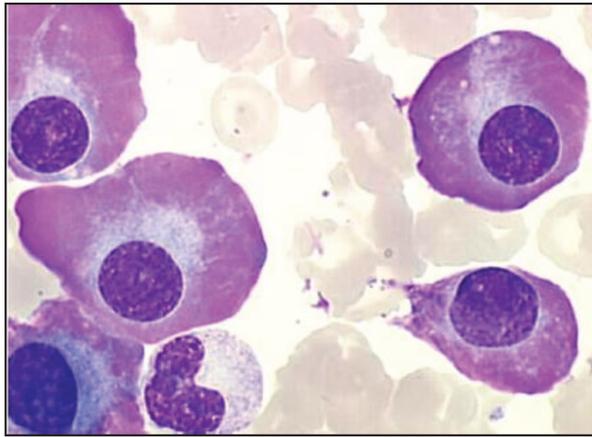
### iii. Confirmation du diagnostic

Devant la mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale, dans le sérum ou les urines, un myélogramme devra être réalisé pour confirmer le diagnostic [2].

Le myélogramme permet d'évaluer une infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse de manière quantitative (en cas de MM,  $\geq 10\%$  de plasmocytes) et qualitativement (de par l'aspect du plasmocyte en cytologie) (Figure 12) [2] [3]. Dans le cas des MGUS, l'infiltration plasmocytaire est  $< 10\%$  [2].

Le myélogramme par ponction médullaire est l'examen de référence (prélèvement sternal ou iliaque) [2]. Il permet également d'évaluer l'insuffisance médullaire [3].

Une biopsie médullaire n'est pas recommandée systématiquement, elle viendra compléter le myélogramme si celui-ci n'est pas contributif [3].



*Figure 12 Infiltration médullaire par des plasmocytes malins groupés en amas au cours d'un MM. [18] Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule. [1]*

#### iv. Bilan d'imagerie

Un bilan d'imagerie est indispensable afin d'évaluer l'atteinte osseuse [2] [3]. Il servira aussi de référence initiale pour évaluer de la réponse au traitement [2]. Jusqu'à présent, la radiographie était considérée comme l'examen d'imagerie standard, cependant, d'autres examens ont démontré qu'ils étaient plus sensibles pour détecter les lésions osseuses. Ainsi, le groupe de travail international sur le myélome (IMWG), dans ses dernières recommandations (2014), liste l'ensemble des examens qui peuvent être utiles au diagnostic et au suivi : [26]

- Le bilan radiographique du squelette est l'un des examens d'imagerie standard pour la détection de lésions le plus souvent lytiques. Il comprend des clichés du crâne (face et profil), du rachis complet, du bassin, du thorax, et du gril costal, des humérus et des fémurs [2].

Il est classique de voir des lésions lytiques bien limitées et arrondies, formant des lacunes dites « à l'emporte-pièce » [4]. Une déminéralisation diffuse peut être observée au niveau du rachis, associée ou non à des lacunes et pouvant simuler une ostéoporose banale [4]. Fractures, tassements vertébraux et plus rarement tumeurs osseuses proliférant dans les parties molles peuvent être mis en évidence [4].

Le bilan radiographique permet d'établir le stade du myélome selon la classification de Durie-Salmon [2].

- L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : permet de visualiser la cavité médullaire et d'évaluer directement le degré d'infiltration de la moelle osseuse par les cellules myélomateuses avant que la destruction osseuse devienne visible à la radiographie, et ce, sans exposition à des rayonnements [27]. L'examen permet

également la mise en évidence de masses dans les tissus mous. L'IRM du corps entier est recommandée chez tous les patients présentant un MM [26].

Dans le cas du myélome indolent ou asymptomatique, tous les patients doivent bénéficier d'une IRM corps entier. S'il existe plus d'une lésion supérieure à 5 mm, les patients seront considérés comme symptomatiques et devront être traités. Dans le cas de lésions de petite taille, une deuxième IRM sera proposée dans les 3 à 6 mois. En cas de progression sur l'IRM, le patient sera traité comme s'il avait un MM symptomatique [28].

L'IRM du rachis et du bassin doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire [2].

- La tomodensitométrie (TDM ou scanner) du rachis peut être indiquée [2] [26]:
  - Pour le diagnostic des patients présentant un MM
  - Pour le bilan d'un plasmocytome solitaire
  - Pour confirmer la présence d'une compression médullaire et lorsque l'IRM n'est pas réalisable (non disponible ou contre-indication)
  - Pour évaluer un risque de fracture.
- La Tomographie par Emission de Positrons (TEP) ou PET scan au Fluoro-Desoxy-Glucose (FDG) permet la détection d'un myélome actif en donnant un PET scan positif via la fixation du glucose sur les lésions actives [2] [26] [29]. La TEP de l'ensemble du corps peut confirmer un MGUS ou exclure un myélome extra-médullaire, une infection et/ou un second cancer associé [12] [26].
- La scintigraphie au technétium-99m n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'un MM car, contrairement à la plupart des lésions malignes, les lésions osseuses du myélome ne fixent pas le pyrophosphate de technétium (sauf lorsqu'elles sont fracturaires) [2].

#### v. Classification

En pratique, en cas de suspicion de MM, le bilan initial permet :

- De connaître le degré de l'infiltration plasmocytaire médullaire,
- D'identifier le composant monoclonal et d'en mesurer le taux dans le sang et dans les urines,
- De rechercher l'existence de complications organiques (manifestations cliniques ou biologiques en lien avec le MM).

Jusqu'à présent, le diagnostic de MM reposait avant tout sur [3] :

- Une plasmocytose médullaire ( $\geq 10\%$ ),

- +/- un pic monoclonal (pouvant être absent dans les formes à chaînes légères ou non sécrétantes ou non excrétantes)
- +/- un retentissement clinique et/ou biologique.

Avec les recommandations de l'IMWG de 2014 [26], le diagnostic de MM intègre à présent les MM indolents à haut risque :

- Plasmocytose > ou égale à 60%,
- Ratio chaînes légères sérique impliquée/ non impliquée > ou égal à 100
- Au moins une lésion focale à l'IRM ≥ 5 mm.

La Classification de Durie et Salmon (1975) permet de distinguer 3 stades de MM d'après l'importance des signes biologiques et cliniques (Tableau II) [4] [2] [25].

Tableau II Classification de Durie et Salmon (Hb : hémoglobine, EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques)

	<b>Stade I</b> (MM asymptomatique) Masse tumorale faible ( $<0,6 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )	<b>Stade II</b> Masse tumorale intermédiaire ( $>0,6 \times 10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )	<b>Stade III</b> Masse tumorale importante ( $>1,2 \times$ $10^{12}$ cellules/m <sup>2</sup> )
<b>Critères</b>	Tous les critères suivants: - Hb > 10 g/dl - structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques - taux faible de l'Ig monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &lt; 5 g/dl</li> <li>• ou IgA &lt; 3 g/dl</li> <li>• Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en EPP &lt; 4 g/24h</li> </ul>	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants : - Hb < 8,5 g/dl - calcium sérique > 12 mg/dl - lésions lytiques osseuses multiples (grade 3) - taux élevé de l'Ig monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; 7 g/dl</li> <li>• ou IgA &gt; 5 g/dl</li> <li>• Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en EPP &gt; 12 g/24h</li> </ul>
<b>Le stade est complété par une sous-classification en fonction de l'atteinte rénale</b>			
<b>Fonction rénale</b>	<b>Stade A</b> : créatinine sérique < 2 mg/dl (< 160 μmol/l)	<b>Stade B</b> : créatinine sérique ≥ 2 mg/dL (≥ 160 μmol/l)	

Le stade III correspond à un MM symptomatique, avec la présence des critères CRAB (C = hypercalcémie ; R = insuffisance rénale ; A = anémie ; B = atteinte osseuse (bone)) qui traduisent l'existence de symptômes cliniques ou de l'atteinte d'un organe. [2]

Cette classification est délaissée au profit de la classification ISS (International Staging System) +/- combinée à des paramètres cytogénétiques et biologiques : del 17p, t(4 :14), concentration circulante de LDH. Il s'agit d'une classification historique qui n'est plus utilisée en pratique clinique.

#### d. Pronostic

Les facteurs pronostiques sont en évolution permanente du fait des progrès techniques et thérapeutiques. [25]

#### i. Score pronostique international (ISS et R-ISS)

La 1<sup>ère</sup> classification internationale ISS a été créée en 2005. Elle est basée sur les taux circulants de  $\beta$ 2-microglobuline et d'albumine (Tableau III) [2].

Tableau III Classification ISS

	Stade I	Stade II	Stade III
<b>Critères</b>	$\beta$ 2-microglobuline < 3,5mg/l  et albumine $\geq$ 3,5 g/dl	$\beta$ 2-microglobuline < 3,5mg/l  et albumine < 3,5 g/dl <u>ou</u> $\beta$ 2-microglobuline strictement comprise entre 3,5 et 5,5 mg/l	$\beta$ 2-microglobuline > 5,5 mg/l
<b>Survie médiane</b>	<b>62 mois</b>	<b>44 mois</b>	<b>29 mois</b>

En 2014, la classification ISS a été révisée, devenant la classification R-ISS (Tableau IV). Ce nouveau score intègre, par rapport au précédent score (ISS 2005), les mutations chromosomiques qui sont détectées par iFISH (interphase fluorescent in situ hybridation) et le taux circulant de LDH. Ce nouveau score permet une identification plus claire de 3 groupes de survie différente et d'adapter les choix thérapeutiques pour chaque groupe.

Tableau IV Classification R-ISS

	Stade I	Stade II	Stade III
<b>Critères</b>	<p><math>\beta</math>2-microglobuline &lt;3,5mg/l</p> <p><b>et</b> albumine <math>\geq</math> 3,5 g/dl</p> <p><b>et</b> absence de del(17p) ou translocation t(4;14) ou translocation t(14;16)</p> <p><b>et</b> LDH sérique &lt; Limite de la normale</p>	<p>ni Stade I, ni Stade II</p>	<p><math>\beta</math>2-microglobuline &gt; 5,5 mg/l</p> <p><b>et</b></p> <p>présence de del(17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16)</p> <p><b>ou</b></p> <p>LDH sérique &gt; Limite de la normale</p>
<b>Survie à 5 ans</b>	<b>82%</b>	<b>62%</b>	<b>40%</b>
<b>Survie sans progression à 5 ans</b>	<b>55%</b>	<b>36%</b>	<b>24%</b>

## ii. Critères cytogénétiques

La cytogénétique est l'étude des chromosomes et du lien entre une maladie et la variation de leur structure et de leur nombre. Il existe 2 techniques d'analyse cytogénétique : le caryotype et le FISH [1].

La cytogénétique est le facteur pronostique le plus important dans de nombreuses hémopathies malignes, et en particulier dans les leucémies aiguës. Dans le MM, l'importance pronostique des anomalies chromosomiques n'a été identifiée qu'au cours des 10 dernières années car il est difficile de générer des métaphases au sein du clone plasmocytaire.

En effet, les plasmocytes sont des cellules à un stade de différenciation très avancé et avec un index de prolifération extrêmement faible. En pratique, les cellules sont difficiles à mettre en culture et les caryotypes dans le MM sont souvent normaux ou irréalisables (on parle « d'échec de caryotype »). Ainsi un caryotype normal ne signifie pas l'absence d'anomalies chromosomiques dans les cellules tumorales.

Le caryotype ne reflète réellement le clone plasmocytaire que chez 20 à 30 % des patients atteints de MM. Malgré la difficulté à générer des métaphases au sein du clone tumoral, il est maintenant admis que tous les patients présentant un MM ont des anomalies chromosomiques [3].

L'utilisation de la technique FISH est fortement recommandée pour mettre en évidence les anomalies chez l'ensemble des patients. De plus, certaines anomalies ne sont pas visibles au caryotype, et nécessitent des examens comme la FISH ou la PCR en temps réel (RT-PCR). Toutefois, il n'est pas possible de réaliser une analyse FISH

directement sur les cellules prélevées au niveau de la moelle osseuse dans le MM car l'hémodilution est trop importante. En pratique, il faut donc parallèlement identifier les plasmocytes soit en les purifiant au préalable, soit en pratiquant un immuno-marquage sur les chaînes  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Ces contraintes techniques expliquent que l'analyse FISH ne soit pas réalisée dans tous les laboratoires de cytogénétique [3].

De nombreuses anomalies chromosomiques ont un impact pronostique défavorable tant sur le plan de la survie sans événement que de la survie globale [3].

Actuellement, les principaux facteurs pronostiques défavorables en cytogénétique sont [30]:

- la translocation t(4 ; 14),
- la délétion du bras court du chromosome 17 (del 17p)
- sans doute la translocation t(14 ; 16),

Ces 3 anomalies étant pratiquement exclusives mutuellement, elles permettent d'identifier un groupe de patients estimé à 25-30 % des patients atteints de MM [3].

Le choix des combinaisons thérapeutiques pourrait se faire en fonction de ces mutations (par exemple, bortézomib (Velcade®) semble améliorer l'impact négatif de la t(4 ; 14) sur le pronostic) [30].

L'analyse des anomalies chromosomiques par FISH est certainement aujourd'hui le complément le plus utile au dosage de  $\beta$ 2-microglobuline, qui est le paramètre pronostique le plus important dans le MM.

En limitant l'évaluation FISH aux t(4 ; 14), t(14 ; 16) et del (17p), il est possible d'identifier 3 groupes de patients à pronostic tout à fait différent (Figure 13) [3]:

- Le groupe le plus grave est représenté par les patients présentant l'une de ces 3 anomalies associée à une  $\beta$ 2-microglobulinémie élevée (soit environ 10 % des patients) : sa survie médiane ne dépasse pas 20 mois, y compris en utilisant les moyens thérapeutiques les plus agressifs.
- Les patients ne présentant aucune de ces 3 anomalies et une  $\beta$ 2-microglobulinémie basse (soit 50 % des patients de moins de 65 ans dans les essais 99 de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ont une bonne probabilité de survie à long terme (80% à 5 ans).
- Tous les autres patients présentent un pronostic intermédiaire

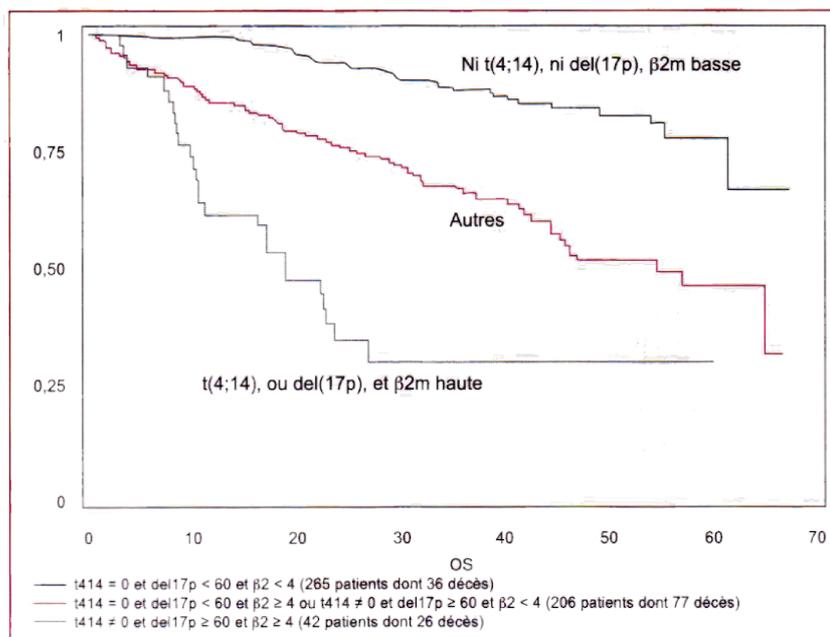


Figure 13 Survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction des anomalies chromosomiques et du taux de B2-microglobuline [3]

### III. Formes cliniques, évolution et complications

#### a. Formes cliniques

Le MM est précédé par un état « prémyélomateux » (99 % des cas) nommé gammathie MGUS et/ou par un plasmocytome solitaire osseux. [2] Les différentes formes cliniques des états prémyélomateux et de myélome sont définies dans le tableau V [2] [3] [26] [31] [26] en fonction :

- De la présence de marqueurs biologiques :
  - La mise en évidence des plasmocytes tumoraux eux-mêmes ou de leur produit de sécrétion ainsi que le degré d'infiltration plasmocytaire médullaire
  - Du ratio des chaînes légères sériques (impliquées /non impliquées)
  - Du nombre de lésions osseuses à l'IRM > ou égale à 5 mm
- Et de l'absence ou la présence des critères CRAB

Tableau V Critères diagnostiques d'un MGUS, MM et plasmocytome solitaire

	<b>Critères CRAB</b>	<b>Marqueurs biologiques</b>
<b>MGUS</b> (Gammopathie monoclonale de signification indéterminée)	Absence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobuline monoclonale sérique (IgG ou IgA) &lt; 3 g/ml</li> <li>• <b>ET</b> plasmocytose médullaire &lt; 10 %</li> </ul>
<b>Plasmocytome solitaire</b> <b>ou isolé</b>	Absence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une localisation unique de plasmocytes monoclonaux au niveau osseux ou tissulaire confirmée par biopsie</li> <li>• <b>ET</b> une moelle osseuse normale avec absence de plasmocytes monoclonaux</li> <li>• <b>ET</b> un bilan squelettique normal et des IRM rachidienne et pelvienne normales (excepté pour la lésion plasmocytaire solitaire)</li> </ul>
Myélome multiple asymptomatique (ou indolent, ou « smoldering MM »)	Absence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobuline monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 3 g/ml ou urinaire ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 60 %</li> <li>• <b>ET</b> absence d'amylose</li> </ul>
<b>Myélome multiple</b>	Présence d'au moins un des critères CRAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmocytose médullaire ≥ 10 % ou preuve biopsique de plasmocytome osseux ou extramedullaire</li> <li>• <b>ET</b> plasmocytose médullaire ≥ 60% ou ratio des chaînes légères libres impliquées/non impliquées ≥ 100 ou plus d'une lésion focale à l'IRM</li> </ul>

Différents types de MM sont identifiés en fonction de la protéine monoclonale mise en évidence :

- Le MM est le plus souvent à IgG (55 %), à IgA (25 %) ou à chaînes légères (15-20 %). Les MM à chaînes légères, en particulier à chaînes légères λ, seraient plus graves (du fait notamment de la fréquence des complications rénales). [2] [3] [25]
- Le MM à IgD est rare (1% des cas) et difficile à diagnostiquer (il est souvent confondu avec un MM à chaîne légère). Son évolution est agressive avec fréquemment des localisations extramedullaires, une hypercalcémie, et une insuffisance rénale [3] [4] [25].
- Les MM à IgE ou IgM sont exceptionnels [25].
- Dans 2% des cas, le MM est non sécrétant ou non excréteur [25].

- Le myélome « non excréteur » se caractérise par l'absence de syndrome protidique sérique et urinaire : l'Ig monoclonale synthétisée n'est pas excrétée. Elle peut être mise en évidence dans le cytoplasme des cellules myélomateuses par immunofluorescence [4].
- Dans le myélome non sécrétant, beaucoup plus rare, il n'y a pas de production d'Ig ni d'anomalie protidique [4].

→ Le diagnostic de ces formes repose sur l'association de lésions osseuses et d'une plasmocytose médullaire mise en évidence au myélogramme [4].

## b. Evolution

### i. Histoire naturelle du myélome multiple

L'histoire naturelle du MM est faite d'une longue période précédant l'apparition des symptômes pendant laquelle le diagnostic peut être établi par la mise en évidence d'un composant monoclonal sérique [18].

Un état « prémyélomateux indolent » appelé MGUS et/ou un plasmocytome solitaire osseux précèdent l'apparition du MM proprement dit [2]. Cependant, cet état prémyélomateux n'est pas toujours détecté, le diagnostic étant porté au stade de MM.

Puis l'expression clinique du MM est variable, allant de la forme asymptomatique (indolente ou « smoldering ») à la forme la plus agressive ; ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution (Figure 14). Tout MM indolent évoluera inexorablement vers une forme symptomatique [4].

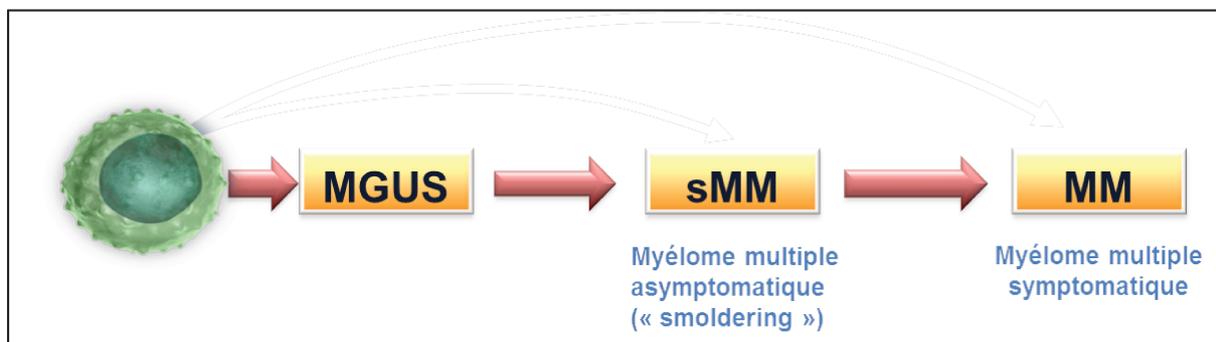


Figure 14 Histoire naturelle du myélome

### ii. Evolution du MM symptomatique

L'évolution du MM symptomatique ne se conçoit que sous traitement [1]. En l'absence de traitement, la survie médiane à partir du diagnostic ne dépasse pas 6 à 12 mois [18].

La réponse thérapeutique est évaluée sur la disparition des signes cliniques et la réduction des anomalies biologiques, en particulier du taux de la protéine monoclonale sérique ou urinaire [1].

Chez les patients répondant au traitement, on assiste à une diminution du composant monoclonal et à une phase de plateau correspondant à un état de quiescence des cellules myélomateuses. Cette phase de plateau est toujours suivie d'une phase de rechute, justifiant la reprise d'un traitement. La durée de la 1<sup>ère</sup> phase de plateau est variable, avant l'arrivée des nouvelles molécules, elle durait environ 12 à 36 mois.

Plusieurs rechutes sépareront le diagnostic du décès sur une durée s'étendant de 1 an à plus de 10 ans selon les patients, avec, à chaque reprise évolutive, des réponses plus rares (chimiorésistance) et plus courtes (Figure 15) [1].

L'évolution est marquée par la survenue de manifestations viscérales et de complications comme les infections à répétition, une insuffisance rénale, des troubles neurologiques ou une insuffisance médullaire [4].

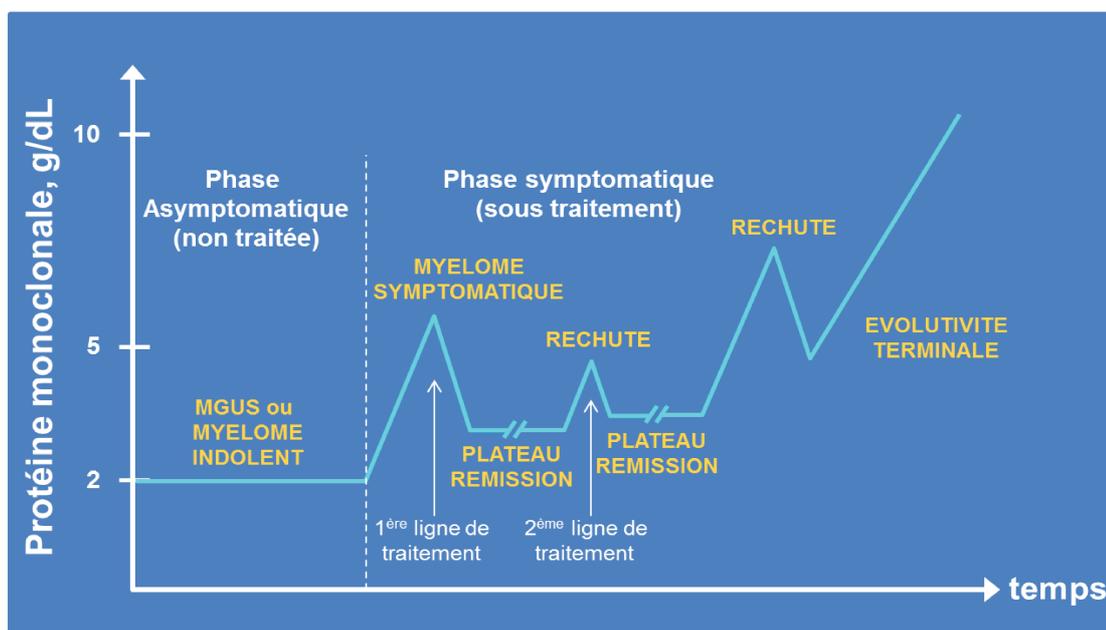


Figure 15 Evolution du myélome [1]

### c. Complications

Même si les complications apparaissent principalement au cours de l'évolution du myélome, notons qu'elles sont parfois révélatrices de la maladie [25].

#### ❖ Complications rénales

Si l'atteinte rénale peut apparaître dès le diagnostic (cf. critères CRAB), les complications rénales sont fréquentes au cours de l'évolution du MM.

La moitié des patients développeront une insuffisance rénale au cours de leur maladie [1]. La détérioration de la fonction rénale est notamment fréquente dans les formes avancées de la maladie, ce qui rend problématique le maniement des chimiothérapies [18].

## ❖ Manifestations neurologiques

Il peut s'agir :

- De manifestations neurologiques périphériques (atteinte radiculaire isolée pouvant annoncer une compression médullaire, ou polyneuropathie distale sensitivo-motrice par dépôt d'Ig),
- D'un syndrome de compression médullaire (tassement vertébral) [3],
- De manifestations du système nerveux central : atteinte isolée de nerfs crâniens, confusion, torpeur en relation avec des désordres métaboliques généraux tels qu'hypercalcémie ou hyperviscosité [4].

## ❖ Infections

Le risque infectieux suit l'évolution de la maladie : il est majoré lors des phases de rechute et il est moindre lors des phases de contrôle de la maladie [3].

Les infections surviennent à la phase évoluée de la maladie [25] et sont la 1<sup>ère</sup> cause de décès des patients atteints de MM [1].

Il s'agit d'infections respiratoires dans 50 % des cas (surtout à pneumocoques), urinaires dans 30 % des cas ou systémiques (8 % des cas) [4].

## ❖ Les événements thrombo-emboliques veineux

Les patients atteints d'une gammopathie monoclonale (MGUS, MM) présentent une incidence d'événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) supérieure à la population générale ; ces événements touchent environ 10% des patients traités.

En pratique, les 2 principales manifestations thrombo-emboliques retrouvées dans le MM sont les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ou phlébite et les embolies pulmonaires.

Le risque de thrombose veineuse profonde est surtout augmenté la 1<sup>ère</sup> année qui suit le diagnostic de MM [32]. Cette augmentation du risque thromboembolique est multifactorielle.

Plusieurs mécanismes liés à l'activité des plasmocytes tumoraux et à l'Ig monoclonale interviennent pour augmenter le risque de thrombose dans le MM :

- L'hyperviscosité (par formation de caillots anormaux que la fibrinolyse ne parvient pas à détruire) ;
- L'activation des voies de la coagulation par les cytokines inflammatoires produites par les plasmocytes malins ou leur microenvironnement (TNF, CRP, IL-6) ;

Des propriétés prothrombotiques de la protéine monoclonale elle-même ont été évoquées.

#### ❖ Hémorragies

Si les hémorragies ne représentent pas un symptôme courant du MM au moment du diagnostic, elles constituent une complication plus fréquente à un stade avancé voire terminal de la maladie.

Les hémorragies peuvent s'expliquer par la thrombopénie, due à l'envahissement médullaire par les plasmocytes, par les effets myélosuppresseurs de certains traitements, mais aussi par l'amylose (en raison des anomalies et de la fragilité vasculaire qu'elle induit) [32].

#### ❖ Localisations extra-osseuses du myélome multiple

Elles peuvent être hépatiques, spléniques, ganglionnaires, digestives (surtout estomac et côlon, donnant des ulcérations, des sténoses), pleuro-pulmonaires (pleurésies, opacités nodulaires) [4]. Le MM extramédullaire est associé à des taux élevés de LDH et à une morphologie plasmoblastique des cellules myélomateuses (phase terminale de MM) [19].

#### ❖ Cancers secondaires

Il a été démontré que les patients présentant un MGUS ou un MM présentaient un risque accru de développer un cancer secondaire par rapport à la population générale [33].

En effet, le risque de développer un cancer secondaire est multiplié par 1,26 chez les patients traités pour un MM [34].

Les principaux cancers secondaires observés chez les patients atteints de MM sont :

- Des hémopathies malignes : principalement des SMD ou des leucémies aiguës myéloblastiques (risque multiplié par 2,04),
- Des tumeurs solides : principalement cancers gastro-intestinaux ou des cancers de la peau non invasifs (non mélanomateux) (risque multiplié par 1,19) [33].

Parmi les facteurs en cause, on retrouve notamment l'usage prolongé des alkylants (comme le melphalan), entrant dans le traitement du MM et l'instabilité génétique qui caractérise le MM [34].

## Partie 2 : La prise en charge du Myélome Multiple

### I. Objectifs de la prise en charge

Lorsqu'un patient est nouvellement diagnostiqué, le choix de son traitement sera déterminé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de déterminer les caractéristiques du MM et les options thérapeutiques qui seront les plus adaptées pour ce patient. Les antécédents médicaux, l'âge, l'état de santé général du patient ainsi que sa volonté, guideront le choix du traitement. Le traitement doit être adapté au patient et à sa maladie.

Lorsque le patient est éligible, le traitement par autogreffe est privilégié. Les critères d'éligibilité à un traitement par hautes doses de chimiothérapie puis à une autogreffe sont l'âge, l'indice de performance et les comorbidités. Le traitement standard des patients éligibles à une greffe ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué est composé dans un premier temps d'un traitement d'induction, suivi d'un traitement de conditionnement (hautes doses de chimiothérapie) puis d'une greffe autologue. Ce protocole permet de réduire les symptômes de la maladie, de réduire la masse tumorale, d'augmenter la durée de la réponse et de prolonger la survie des patients.

Par ailleurs, le MM tend à devenir une maladie chronique. Les rechutes, fréquentes, sont des périodes psychologiquement difficiles pour les patients. Aujourd'hui, les objectifs principaux de la prise en charge du MM sont :

- L'allongement de la durée des périodes de rémission, et en priorité pour la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement
- Le retard des rechutes
- L'augmentation de la survie
- L'amélioration de la qualité de vie

En effet, au-delà du contrôle tumoral de la maladie, la prise en charge du MM passe aussi par le maintien de la qualité de vie du patient. Des soins de supports pourront lui être proposés notamment en cas de symptomatologie douloureuse [2].

### II. Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement est un élément clé pour déterminer la stratégie thérapeutique dans le MM [35].

Elle est réalisée en suivant l'évolution des composantes caractéristiques de la maladie [36] :

- Diminution de l'Ig monoclonale dans le sang ou les urines,
- Diminution de l'infiltration plasmocytaire (nombre de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse),

- Nombre et taille des lésions osseuses ou des éventuels plasmocytomes des tissus mous.

a. Critères de réponse de l'IMWG

L'évaluation de la réponse au traitement est déterminée par les spécialistes selon les critères de l'IMWG (2006) révisés récemment, en 2016 [37].

❖ Réponse complète (RC)

Quatre catégories de réponse complète ont été définies par l'IMWG : la RC, la RCs (réponse complète stricte), la RC immunophénotypique et la RC moléculaire :

<p><b>Réponse Complète (RC)</b> <i>Complete Response</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunofixation du sérum et des urines négative</li> <li>- et disparition de tout plasmocytome des tissus mous</li> <li>- et <math>\leq 5\%</math> d'infiltration plasmocytaire au myélogramme</li> </ul>
<p><b>Réponse Complète Stricte (RCs)</b> <i>Stringent Complete Response</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC comme décrite ci-dessus</li> <li>- associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal</li> <li>- et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie (<math>\kappa / \lambda</math> ratio <math>\leq 4:1</math> ou <math>\geq 1:2</math> pour respectivement, les patients <math>\kappa</math> et <math>\lambda</math>, après comptage de <math>\geq 100</math> plasmocytes)</li> </ul>
<p><b>Réponse Complète immunophénotypique [38]</b> <i>Immunophenotypic Complete Response</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCs</li> <li>- + absence de plasmocytes malins phénotypiques avec un minimum de 1 million de cellules de la moelle osseuse analysés par cytométrie de flux multiparamétrique (<math>\geq 4</math> couleurs)</li> </ul>
<p><b>Réponse Complète Moléculaire [38]</b> <i>Molecular Complete Response</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC</li> <li>- + ASO-PCR négative*, sensibilité à <math>10^{-5}</math></li> </ul>

\*ASO-PCR : Allele-Specific Oligonucleotide Polymerase Chain Reaction

La RCs est une catégorie qui permet une évaluation plus fine de l'efficacité des nouveaux traitements que la RC.

❖ Réponse partielle (RP) et très bonne réponse partielle (TBRP)  
[36] [31] [37] :

<p><b>Très bonne réponse partielle (TBRP)</b> <i>Very Good Partial Response (VGPR)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse</li> <li>- ou réduction <math>\geq 90</math> % de l'Ig monoclonale sérique et Ig monoclonale dans les urines <math>&lt; 100</math> mg / 24 h</li> </ul>
<p><b>Réponse Partielle (RP)</b> <i>Partial Response (PR)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction <math>\geq 50</math> % de l'Ig monoclonale sérique</li> <li>- et réduction <math>\geq 90</math> % de l'Ig monoclonale dans les urines des 24h ou <math>&lt; 200</math> mg / 24 h</li> <li>- Si l'Ig monoclonale sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'Ig monoclonale.</li> <li>- Si l'Ig monoclonale sérique ou urinaire et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était <math>\geq 30</math> %.</li> <li>- En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</li> </ul>

Le test des chaînes légères libres ne doit pas être utilisé pour les patients présentant un niveau d'Ig monoclonale mesurable dans le sang ou dans les urines. Ce test n'est à utiliser que chez les patients pour lesquels le taux d'Ig monoclonale sérique  $< 1$ g/dl ou le taux d'Ig monoclonale urinaire  $< 200$  mg/24h [36].

❖ Réponse mineure (RM) chez les patients avec myélome récidivant et/ou réfractaire [38] [31] [37] :

<p><b>Réponse Mineure (RM)</b> <i>Minimal Response (MR)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution <math>\geq 25</math>% mais <math>&lt; 49</math>% de l'Ig monoclonale sérique <b>ET</b> réduction de l'Ig monoclonale de 50% à 89% dans les urines des 24h</li> <li>- Si présents à l'inclusion : réduction de 25 à 49% de la taille des plasmocytomes des tissus mous</li> <li>- Pas d'augmentation de la taille ou du nombre des lésions osseuses lytiques (l'apparition de fractures de compression n'exclut pas la réponse)</li> </ul>
---	---

❖ Maladie stable (SD) [31] [37] :

<b>Maladie stable</b> <i>Stable Disease (SD)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non recommandée comme indicateur de réponse, la stabilité de la réponse est mieux décrite par l'estimation du temps jusqu'à progression</li> <li>- Ne répond pas aux critères des CR, VGPR, PR ou PD</li> </ul>
---	--

Une réponse inférieure à la réponse partielle correspond à une « maladie stable », ce qui peut avoir un sens sur le plan clinique mais est insuffisant pour caractériser le bénéfice d'un nouveau traitement évalué. Dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement du myélome, il est préférable d'utiliser les critères de délai de progression ou TTP (Time To Progression) et de durée de la réponse qui sont détaillés plus loin.

❖ Maladie en progression (PD) [31] [37] :

<b>Maladie en progression</b> <i>Progressive Disease (PD)</i>	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/dl) ; l'augmentation de l'Ig monoclonale sérique <math>\geq 1</math> g/dL est suffisante pour définir une rechute si l'Ig monoclonale initiale est <math>\geq 5</math> g/dL <b>ET/OU</b></li> <li>- Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg / 24 h) <b>ET/OU</b></li> <li>- pour les patients dont l'Ig monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 10</math> mg/dl)</li> <li>- pour les patients dont l'Ig monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines et sans maladie mesurable par le niveau de FLC : pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le % absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> <li>- Développement de nouvelle(s) lésion(s), augmentation <math>\geq 50</math> % de la plus basse SPD (Somme des Diamètres Perpendiculaires) de plus d'une lésion, ou augmentation <math>\geq 50</math> % du plus long diamètre d'une lésion préexistantes <math>&gt; 1</math> cm sur l'axe le plus court ; augmentation <math>\geq 50</math> % des cellules plasmocytaires circulantes (minimum de 200 cellules/<math>\mu</math>l) s'il s'agit de la seule mesure de la maladie</li> </ul>
--	---

*FLC : Free light chain (Chaîne légère libre)*

Ce critère de maladie en progression est utilisé dans les calculs du TTP et de la survie sans progression (PFS) [36].

❖ Maladie résiduelle minimale (MRD) [37] :

<b>MRD négative durable - Sustained MRD-negative</b>	MRD négative dans la moelle (NGF** et/ou NGS***) et par imagerie comme défini ci-dessous, confirmée à au moins 1 an. Des évaluations ultérieures peuvent être effectuées pour spécifier la durée de la négativité (ex : MRD négative à 5 ans****)
<b>MRD négative par cytométrie - Flow MRD-negative</b>	Absence de phénotype aberrant des plasmocytes par NGF***** sur aspiration médullaire en utilisant le protocole standard d'EuroFlow pour la détection de la MRD du MM (ou une méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 <sup>5</sup> ou plus
<b>MRD négative par séquençage - Sequencing MRD-negative</b>	Absence de plasmocytes clonaux par NGS sur aspiration médullaire pour laquelle la présence d'un clone est définie par au minimum 2 séquençages identiques en utilisant Lymphosight® (ou une méthode équivalente validée) avec une sensibilité minimale de 1 cellule nucléée sur 10 <sup>5</sup> ou plus
<b>MRD négative par imagerie - Imaging plus MRD-negative</b>	MRD négative définie par NGF ou NGS et disparition de toute zone d'augmentation du traceur trouvé précédemment ou lors d'un PET/CT ou diminution de la SUV***** de sang médiastinal ou diminution à une valeur inférieure à celle des tissus normaux adjacents

\*\* NGF : *Next-generation flow*.

\*\*\* NGS : *Next-generation sequencing*.

\*\*\*\* Préciser la méthode utilisée (MRD négative durable par cytométrie, MRD négative durable par séquençage).

\*\*\*\*\* La méthode de référence est la cytométrie en flux à 2 tubes et 4 couleurs qui a été validée de façon intensive.

\*\*\*\*\* SUVmax : *maximum standardised uptake value*.

❖ Rechute clinique [36] [37] :

<b>Rechute clinique</b>	Présence d'au moins un des éléments suivants : indicateurs directs de l'aggravation de la maladie et/ou altération d'organes cibles (critères CRAB) liés à la prolifération plasmocytaire clonale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Développement de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou de nouvelles lésions osseuses (les fractures ostéoporotiques ne constituent pas une progression)</li> <li>- Augmentation évidente de la taille d'un plasmocytome existant ou de lésions osseuses (définie par une augmentation d'au moins 50% et au moins 1 cm de la lésion mesurable)</li> <li>- Hypercalcémie (&gt;11 mg/dl)</li> <li>- Diminution de l'hémoglobine <math>\geq 2</math> g/dl, non liés au traitement ou à une autre cause.</li> <li>- Augmentation de la créatininémie <math>\geq 2</math> mg/dl ou plus par rapport au début du traitement et attribuée au myélome.</li> </ul>
-------------------------	--

❖ Rechute clinique après l'obtention d'une RC [37] :

<b>Rechute clinique après une RC (à utiliser seulement si le critère principal est la survie sans maladie)</b>	Présence d'au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Réapparition d'une prolifération sérique ou urinaire par immunofixation ou électrophorèse</li><li>- Développement de plus de 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse</li><li>- Apparition de tout signe de progression (nouveau plasmocytome, lésions osseuses lytiques, ou hypercalcémie...)</li></ul>
--	---

❖ Rechute clinique après l'obtention d'une MRD négative [37] :

<b>Rechute clinique après maladie résiduelle minimale (MRD) négative (à utiliser seulement si le critère principal est la survie sans maladie)</b>	Présence d'au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Perte de l'état de MRD négative</li><li>- Réapparition d'une prolifération sérique ou urinaire par immunofixation ou électrophorèse</li><li>- Développement de plus de 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse</li><li>- Apparition de tout signe de progression (nouveau plasmocytome, lésions osseuses lytiques, ou hypercalcémie...)</li></ul>
--	---

❖ Critères d'évaluation de la durée de réponse et de la survie [36] :

- La PFS (ou SSP ou Survie Sans Progression) est le délai entre le début du traitement et la progression de la maladie (d'après la définition de l'IMWG) ou le décès. Elle englobe tous les événements (liés ou non à la maladie) et elle est souvent utilisée en absence de données de Survie Globale (SG ou OS ou Overall Survival).
- Le TTP (time to progression ou temps jusqu'à progression) est le délai entre le début du traitement et la progression de la maladie, en excluant les décès dus à une cause autre que la progression de la maladie. Ce critère est utile pour évaluer la durabilité du bénéfice apporté par le traitement.
- La durée de la réponse s'applique aux patients ayant obtenu au moins une réponse partielle (RP, TBRP, RC ou RCs). C'est le délai entre la première observation de RP (avant confirmation) jusqu'à la progression de la maladie, en excluant les décès dus à une cause autre que la progression de la maladie.
- La survie globale (ou OS) est le délai entre le début du traitement et le décès du patient.
- La PFS 2 (Progression free survival 2) est le délai entre la randomisation et la progression de la maladie sur la ligne de traitement suivante ou le décès quelle qu'en soit la cause.

- Le temps jusqu'à échec du traitement (TTF ou Time to Treatment Failure) est le délai entre le début du traitement et son arrêt quelle qu'en soit la cause (incluant décès, progression de la maladie, toxicité, addition d'un nouveau traitement anti-cancéreux).
- Le taux de réponse objective (ORR ou Objective Response Rate) est la proportion de patients qui atteignent la réponse complète (RC) et la réponse partielle (RP).
- Le Temps jusqu'au traitement suivant (TNTT ou Time to Next Treatment) est le délai entre l'arrêt d'un premier traitement et l'instauration d'un second traitement.

#### b. Suivi de la réponse

L'IMWG recommande que les patients sous traitement soient évalués tous les mois au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, puis tous les 2 mois ensuite [36].

#### ❖ Suivi de la diminution de l'Ig monoclonale dans le sang ou les urines

- Electrophorèse des protéines sériques et urinaires

Les variations des taux sériques d'Ig monoclonale représentent l'indicateur principal de l'évaluation de la réponse [36]. Les patients dont la maladie est mesurable sont suivis par électrophorèse des protéines sériques et urinaires (sur l'urine des 24h) qui permet la quantification du composant monoclonal [2] [36].

Pour déterminer la rapidité de la réponse aux nouveaux traitements, critère qui peut avoir des conséquences cliniques, l'évaluation du taux d'Ig monoclonale doit être faite à chaque cycle du traitement d'induction [36].

- Immunofixation (IF) sérique et urinaire

Lorsque l'Ig monoclonale n'est plus détectable par l'EPP sérique ou urinaire, il est recommandé de rechercher sa présence par immunofixation.

La non mise en évidence de l'Ig à l'immunofixation signe l'obtention d'une Réponse Complète [2] [36].

- Dosage sérique des chaînes légères libres

Il est pratiqué chez les patients pour lesquels la maladie n'est pas mesurable dans le sérum ou les urines et chez les patients en Réponse Complète (RC) chez lesquels on recherche l'atteinte d'une RCs (RC stricte).

Le ratio de chaînes légères libres  $\kappa/\lambda$  renseigne sur les chaînes légères circulantes qui ne sont pas liées aux Ig intactes.

Un ratio anormal (c'est-à-dire  $< 0,26$  ou  $> 1,65$ ), met en évidence une sécrétion excessive d'un des types de chaîne légère, et témoigne donc de l'existence d'un clone de plasmocytes malins à l'origine de cette sécrétion.

La normalisation de ce test traduit l'absence de clone de plasmocytes malins.

C'est l'un des critères à remplir pour une RCs et il pourrait être corrélé à une durée de réponse prolongée [36].

❖ Suivi de la diminution de l'infiltration plasmocytaire

- Le myélogramme

Lorsque l'Ig monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines par immunofixation, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme pour évaluer l'infiltration plasmocytaire ( $\leq 5\%$  dans le cas d'une RC).

Pour aller au-delà et affirmer l'absence de plasmocytes malins dans la moelle (critère requis pour la RCs et pour la RC immunophénotypique), il est nécessaire de réaliser une analyse immunohistochimique et/ou immunofluorescente par la technique de cytométrie de flux [36].

Cette technique n'est pas réalisée en routine et fait partie des techniques utilisées pour suivre la maladie résiduelle minime (MRD).

❖ Suivi de la diminution du nombre et de la taille des lésions osseuses ou des éventuels plasmocytomes des tissus mous

- L'imagerie

En général, la radiographie n'est pas adaptée à la mise en évidence d'une réponse au traitement [27].

L'IRM peut être utile dans le suivi de la réponse, même si certaines améliorations sont mises en évidence avec un certain retard [27].

Le PET scan peut être utilisé pour le suivi des myélomes sécrétant ou non sécrétants [27].

L'imagerie (IRM, scanner ou PET scan au FDG) permet d'évaluer l'imputabilité de la survenue d'événements au MM lui-même [36].

NB : Notion de maladie résiduelle minime (MRD)

De nombreux patients en rémission complète présentent par la suite des rechutes qui impliquent l'existence de cellules néoplasiques occultes non détectables par les méthodes traditionnelles d'évaluation de la réponse. Ce phénomène est désigné par les termes de « maladie résiduelle ».

Au moment où le diagnostic d'hémopathie maligne est posé, le patient possède environ  $10^{13}$ - $10^{14}$  cellules malignes. Même si le traitement divise par 1000 le nombre de cellules tumorales, il en reste  $10^{10}$ , un nombre qui peut être inférieur au seuil de détection utilisé lors du suivi conventionnel de la réponse.

Il existe 2 techniques de suivi dans le MM qui permettent de mettre en évidence les cellules malignes résiduelles dans le sang ou dans la moelle des patients qui sont en rémission complète :

- La technique de PCR ou de RT-PCR (Reverse-Transcriptase)
- La cytométrie de flux

Ces techniques ne sont pas standardisées et ne sont utilisées que dans le cadre d'essais cliniques.

### III. Principales molécules utilisées dans le myélome multiple

Plusieurs types de molécules sont aujourd'hui utilisées, seules ou le plus souvent en association : des molécules de chimiothérapie, des corticoïdes et des nouvelles molécules plus récemment introduites dans le traitement du MM : thalidomide, bortézomib, lénalidomide, pomalidomide, carfilzomib, daratumumab.

#### a. Agents de chimiothérapie

Le MM est sensible à différentes molécules cytotoxiques, que ce soit en traitement initial ou en traitement de la rechute [35].

Les principaux agents de chimiothérapie utilisés sont :

- Un alkylant principalement : le melphalan, la bendamustine et le cyclophosphamide
- Un intercalant : la doxorubicine et sa forme liposomale

Ces agents sont la plupart du temps utilisés sous forme de protocoles, en association avec des corticoïdes et/ou les molécules les plus récentes : thalidomide, lénalidomide, bortézomib ou pomalidomide.

#### ❖ Classe des alkylants

Les alkylants agissent en formant des ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou de 2 brins d'ADN voisins. Ils bloquent de ce fait la réplication de l'ADN, aboutissant ainsi à la destruction cellulaire.

L'usage prolongé des alkylants dans le MM a été identifié comme un facteur de risque de développer un cancer secondaire [1].

- Melphalan (Alkéran®) [39]

Le melphalan est le premier traitement actif dans le MM. Il a émergé dans les années 1960 avec le protocole d'Alexanian, l'association Melphalan - Prednisone. L'association melphalan - corticoïde (MP), avec une médiane de survie globale de 2 à 3 ans est restée le standard de traitement jusqu'à ce que soit démontrée : [3]<sup>[40]</sup>

- chez les sujets jeunes : la supériorité de l'intensification thérapeutique suivie de greffe autologue de CSH [3].

- chez les sujets âgés : l'intérêt des triples associations (MP + Thalidomide = MPT, MP + Velcade® (bortézomib) = MPV) [14].

- Bendamustine (Levact®) [41]

La bendamustine a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2010 pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du MM (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de CSH et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortézomib.

- Cyclophosphamide (Endoxan®)

#### ❖ Classe des intercalants

En réalisant des coupures double-brin, la topoisomérase II est une enzyme qui contrôle la structure tridimensionnelle de l'ADN et permet aux enzymes impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN d'y accéder. Les coupures sont ensuite restaurées par cette même topoisomérase II.

Plusieurs agents chimiothérapeutiques interviennent sur cette topoisomérase II. Les inhibiteurs de topoisomérase II intercalants comme les anthracyclines stabilisent les coupures réalisées par la topoisomérase II en se positionnant au niveau du complexe formé par l'ADN et la topoisomérase II, inhibant ainsi la poursuite de la réplication et de la transcription.

- Doxorubicine (Adriblastine®)

- Doxorubicine liposomale (Caelyx®) [42].

La doxorubicine sous forme liposomale pégylée est indiquée en association avec le bortézomib pour le traitement du MM en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de CSH.

## b. Corticoïdes

La prednisone et la dexaméthasone sont les 2 corticoïdes les plus utilisés pour le traitement du MM.

Les corticoïdes synthétiques sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire.

## c. Molécules récentes

### ❖ Thalidomide, lénalidomide, pomalidomide et bortézomib

Depuis la fin des années 1990, plusieurs molécules (thalidomide, bortézomib, lénalidomide, pomalidomide) ont démontré leur efficacité dans le MM, ouvrant la page d'une nouvelle ère thérapeutique [3].

D'abord utilisées en rechute, certaines d'entre elles ont ensuite été testées en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

Chez les patients les plus jeunes, ces nouvelles molécules ont été introduites dans l'algorithme thérapeutique, avec la greffe de CSH, pour améliorer l'efficacité clinique du traitement. Ces molécules ont été introduites dans le traitement d'induction avant la greffe de CSH et dans le traitement de consolidation ou d'entretien après la greffe [43].

Chez les patients les plus âgés et les patients inéligibles à la greffe, ces nouvelles molécules utilisées en association avec le melphalan et la prednisone, ou avec la dexaméthasone selon les cas, constituent de nouveaux standards de traitement [43].

### - Thalidomide (Thalidomide Celgene®) [44]

Le thalidomide est un agent immunosuppresseur, antiprolifératif, pro-apoptotique, anti-angiogénique et anti-tumoral qui diminue notamment les interactions entre les plasmocytes et le microenvironnement médullaire. En 2008, Thalidomide Celgene® a obtenu une AMM en association au melphalan et à la prednisone (MPT), pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant MM non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose. Le thalidomide est un traitement par voie orale.

### - Lénalidomide (Revlimid®) [45]

Dans la partie 3.II, nous verrons que le lénalidomide est un dérivé puissant du thalidomide, intéressant pour sa moindre neurotoxicité [25]. Il est dépourvu de certains effets secondaires du thalidomide comme les neuropathies. En revanche, il induit des

neutropénies et des thrombopénies qui peuvent être gérées par des réductions de dose et/ou l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques [43].

Depuis sa première AMM en 2007 en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du MM chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur ; Revlimid® a également démontré son efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients éligibles et non éligible à une greffe.

En 2015, Revlimid® a obtenu une AMM en association, pour le traitement du MM non préalablement traité chez les patients non éligibles à une greffe. Nous reviendrons ultérieurement sur l'apport de Revlimid® dans cette indication.

Tout récemment, en février 2017, Revlimid® a reçu une nouvelle indication en monothérapie, pour le traitement d'entretien du MM non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

- Pomalidomide (Imnovid®) [46]

Il s'agit également d'un dérivé du thalidomide qui présente une efficacité en association avec la dexaméthasone dans le traitement du MM en rechute et réfractaire.

Imnovid® a reçu une AMM en 2013 en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du MM en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins 2 traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

- Bortézomib (Velcade®) [47]

Velcade® est un inhibiteur du protéasome se présentant sous la forme d'une poudre pour solution injectable. Il possède plusieurs indications dans le traitement du MM. Notamment en 1<sup>ère</sup> ligne, Velcade® peut être prescrit en association au melphalan et à la prednisone (MPV) pour le traitement des patients adultes atteints de MM non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH.

En association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (VD ou VTD), Velcade® est également indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de MM non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive.

❖ Carfilzomib, ixazomib, elotuzumab, daratumumab et panobinostat [31]

Très récemment, de nouvelles molécules ont été autorisées à partir de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement du MM. Les études futures permettront d'apprécier leur place plus précocement dans l'arbre décisionnel thérapeutique.

- Carfilzomib (Kyprolis®) [48]

Carfilzomib est un inhibiteur irréversible du protéasome se présentant sous forme de poudre pour solution injectable. En 2015, carfilzomib a reçu une AMM en association soit avec le lénalidomide et la dexaméthasone, soit avec la dexaméthasone seule. Il est indiqué dans le traitement du MM chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

- Ixazomib (Ninlaro®) [49]

Ixazomib est le premier inhibiteur réversible du protéasome se présentant sous forme orale. Il a obtenu une AMM en Novembre 2016 en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du MM chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

- Elotuzumab (Empliciti®) [50]

Elotuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 immuno-stimulateur humanisé qui cible spécifiquement la protéine SLAMF7 sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. Depuis l'obtention de son AMM en 2016, il est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du MM chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

- Daratumumab (Darzalex®) [51]

Daratumumab est un anticorps monoclonal (AcM) humain de type IgG1κ qui se lie à la protéine CD38 sous forme de solution à diluer pour perfusion. Il possède 2 indications dans le MM :

- En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement, en deuxième ligne, de l'adulte atteint de MM
- En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, pour lesquels :
  - les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement,
  - et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée.

- Panobinostat (Farydak®) [52] [53]

Panobinostat est un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC) sous forme orale. Il a obtenu une AMM en 2015 en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

D'autres molécules sont en développement, testées actuellement en 4<sup>ème</sup> ligne thérapeutique (plitidepsin, Aplidin®, Pharmamar).

#### IV. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Une chimiothérapie à haute dose (ou chimiothérapie intensive) avec le soutien d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est le point clé de la stratégie thérapeutique chez les patients nouvellement diagnostiqués éligibles à la greffe [35].

La publication des résultats d'une étude de l'IFM a démontré l'intérêt de l'intensification thérapeutique par melphalan à forte dose avec réinjection de cellules souches autologues chez les patients les plus jeunes. Plusieurs études ont montré que l'intensification permettait d'augmenter le taux de réponses complètes et de très bonnes réponses partielles. Ces réponses sont associées à un bénéfice de survie par rapport aux patients n'atteignant qu'une réponse partielle ou moins après intensification thérapeutique [3].

L'autogreffe de CSP permet d'administrer une chimiothérapie à doses beaucoup plus fortes (on parle de chimiothérapie intensive ou d'intensification). La toxicité médullaire qui en découle permet de réduire considérablement le nombre de plasmocytes malins.

Pour remédier à l'aplasie profonde induite par cette chimiothérapie intensive, on injecte au patient ses propres CSP, que l'on a pris soin de prélever avant la chimiothérapie intensive [3].

##### ❖ Chimiothérapie d'induction

Le traitement commence par une chimiothérapie d'induction dont l'objectif est de diminuer rapidement les signes de la maladie, d'améliorer les symptômes du patient et de diminuer la masse tumorale du MM afin d'augmenter le taux de réponses complètes [54].

##### ❖ Cyclophosphamide ± Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

Afin d'augmenter le nombre de CSP, le patient reçoit un traitement par G-CSF et/ou cyclophosphamide. Le G-CSF est un facteur de croissance qui stimule l'hématopoïèse et donc la production de CSP et leur mobilisation de la moelle vers le sang [3].

##### ❖ Collecte des CSP

Pour cette autogreffe, les CSP sont recueillies au cours d'une ou de plusieurs cytophèses (prélèvement sanguin sélectif réalisé à l'aide d'un séparateur permettant d'extraire les cellules du sang circulant) après la chimiothérapie d'induction [3].

#### ❖ Chimiothérapie intensive, conditionnement

Le conditionnement standard est le melphalan utilisé seul à la posologie de 200 mg/m<sup>2</sup>. [3] Il est moins toxique que le protocole précédemment utilisé qui combinait melphalan et irradiation corporelle totale, avec un taux de réponse et de survie sans événement identique et une survie globale supérieure [25].

#### ❖ Réinjection des CSP

Les cellules souches, qui ont été congelées, sont réinjectées une fois le traitement intensif terminé, afin de limiter la durée de l'aplasie médullaire [2].

La mortalité liée à l'autogreffe est très inférieure à 5% [3].

L'autogreffe de CSP donne des taux de réponse élevés et demeure le traitement standard après une chimiothérapie d'induction chez des patients de 65 ans ou moins [29] [43].

Une autogreffe peut également être une option pour le traitement de la rechute ou du myélome réfractaire chez des patients sélectionnés [35]. La limite de 65 ans n'est pas suffisante pour définir le patient « âgé ». L'âge, les comorbidités, l'évaluation gériatrique doivent être définis précisément avant le début du traitement pour définir le patient « very fit, fit et unfit » [31].

Par ailleurs, l'intérêt d'une double autogreffe a été évalué chez les patients ayant obtenu une mauvaise réponse (< Very Good Partial Response = VGPR) à une 1<sup>ère</sup> autogreffe : la survie à 7 ans des patients ayant bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> autogreffe s'élèvent à 43% vs 11% pour les patients n'ayant bénéficié que d'une seule autogreffe [55]. En pratique, la double autogreffe n'a pas d'intérêt en cas de bonne réponse à la 1<sup>ère</sup> autogreffe et ne représente pas un standard.

NB : Dans le MM, l'allogreffe (CSH d'un donneur compatible) est très peu utilisée. D'après les référentiels de la Société Française d'Hématologie (SFH), l'allogreffe peut représenter une option pour les patients à la rechute, disposant d'un donneur HLA identique.

## V. Stratégie thérapeutique

Le traitement du MM s'adresse aujourd'hui aux patients atteints d'un MM symptomatique, (c'est-à-dire à ceux qui présentent au moins un des critères CRAB) mais aussi aux patients présentant un MM indolent à haut risque c'est-à-dire présentant au moins un des critères définis dans les recommandations de l'IMWG 2014 (biomarqueurs prédictifs de malignité).

Dans la décision de prise en charge thérapeutique d'un MM, le traitement dépend essentiellement de l'âge [2] et surtout de l'éligibilité à la greffe. L'âge est un facteur pronostique indépendant du MM et représente un critère clé pour estimer la capacité des patients à tolérer la chimiothérapie intensive avec autogreffe, l'une des stratégies thérapeutiques majeures dans le MM [31].

a. Prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne

❖ Patients de moins de 65 ans [31]

A ce jour, le schéma de référence de 1<sup>ère</sup> ligne dure environ 6 mois et associe [2] :

1. Un traitement d'induction qui a pour but de faire régresser rapidement la charge tumorale et les signes de la maladie [54].

Il est généralement basé sur l'association d'un corticoïde et de bortézomib +/- thalidomide administré selon des séquences jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale.

Le traitement dure généralement 2 à 4 mois pour les schémas standards [2] :

→ Velcade – dexaméthasone (Vel-dex ou VD) [56] (AMM en 2013)

→ Velcade – Thalidomide – Dexaméthasone (VTD) [57] (AMM en 2013)

→ D'autres associations sont plus rarement utilisées :

- Velcade – Cyclophosphamide – Dexaméthasone (VCD) (étude de phase III – IFM 2013-04)

- Velcade – Doxorubicine – Dexaméthasone (PAD)

→ Des associations sont en cours d'étude : Velcade – Revlimid – Dexaméthasone (VRD) (étude de phase III – IFM DFCI) [43].

2. Puis un prélèvement sanguin de CSH en vue d'une autogreffe avec ou sans mobilisation par Endoxan® (cyclophosphamide) et plus ou moins facteurs de croissance (G-CSF) [2] [58].

3. Puis une chimiothérapie intensive (un cycle de melphalan à forte dose) [2] [58] dont l'objectif est de détruire le maximum de cellules cancéreuses restant après le traitement d'induction [54].

4. Suivie d'une réinjection de CSH (autogreffe) pour limiter la durée de l'aplasie induite par la chimiothérapie intensive et permettre aux cellules sanguines de se reconstituer rapidement [54].

5. L'autogreffe peut être suivie d'un traitement de consolidation qui vise à améliorer la profondeur de la réponse obtenue lors de la phase d'induction et de l'autogreffe [43] [57] [59].

Cette phase de traitement, qui s'effectue sur une courte durée (avec un nombre fixe de cycles) fait désormais partie des recommandations françaises de l'IFM [43] [57].

- standard : Velcade – Thalidomide – Dexaméthasone (VTD) [57]
- en cours d'étude : Velcade – Revlimid – Dexaméthasone (VRD) [60]  
(étude de phase III – IFM DFCI)

6. Des études ont évalué l'intérêt d'un traitement d'entretien [2] : traitement qui s'effectue sur une période de temps prolongée pour maintenir la réponse post-greffe [59]. Cette phase de traitement a pour objectif de prolonger la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale, tout en maintenant une bonne qualité de vie [43].

- Nouveau standard (AMM en février 2017) : Revlimid en monothérapie  
(études IFM 2005-02, CALGB100-104 et MYELOMA XI) [59]

❖ Patients de plus de 65 ans (Figure 16) [31]

- Patients « very fit », en très bonne condition physique

Les patients âgés de 65 à 70 ans « very fit » qui ne sont pas éligibles pour l'intensification habituelle (melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>) peuvent bénéficier d'une adaptation de dose (melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>) suivie de l'autogreffe de CSP [31].

- Patients « fit », en bonne condition physique

Dans ce cas, le schéma de référence de 1<sup>ère</sup> ligne comporte une chimiothérapie sans intensification et sans autogreffe [2]. En effet, la grande majorité des patients âgés ne peut pas bénéficier / tolérer des techniques d'autogreffe [3] [31].

L'objectif du traitement d'induction chez le sujet âgé est l'obtention d'une réponse aussi profonde que possible [2], en fonction du profil de chaque patient. En effet, ce traitement ne doit pas être trop toxique, afin que les bénéfices associés à la réponse ne soient pas contrebalancés par une mortalité liée à une toxicité excessive ou à une faible compliance au traitement [61].

Il existe actuellement 3 traitements de référence [2] :

- L'association melphalan – prednisone - thalidomide (MPT) (AMM en 2008)
- L'association melphalan – prednisone - bortézomib (= Velcade®) (MPV) (AMM en 2008)
- L'association lénalidomide – dexaméthasone (RD) (AMM en 2015)

Ces traitements peuvent durer entre environ 12 à 18 mois [2] (9 cycles de 6 semaines pour MPV et entre 9 à 12 cycles de 6 semaines pour MPT) voire être prescrits jusqu'à progression de la maladie (RD).

L'association bendamustine – prednisone (BP) dispose également d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non éligibles à la greffe. Son utilisation est réservée aux patients

qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortézomib [62].

La question de l'intérêt d'un traitement d'entretien est en cours d'investigation dans cette population de patients, notamment avec les nouvelles molécules apparues récemment dans le traitement du MM c'est-à-dire le thalidomide, le bortézomib et le lénalidomide [3].

L'intérêt de Revlimid® en monothérapie après une utilisation en association avec Melphalan et Prednisone (MP) en induction a été évaluée : MPR→R (étude MM-015), MPV→R (étude MM-026) [63].

Aujourd'hui les perspectives de traitement s'ouvrent à des schémas sans agents alkylants pour exemple RD jusqu'à progression en première ligne chez les patients non éligibles à la greffe (étude MM-020) [64].

- Patients « unfit », en mauvaise condition physique [31]

Les patients « unfit » doivent recevoir des doses réduites de MPT ou MPV ou une combinaison à 2 médicaments avec bortézomib ou lénalidomide ou des doses faibles de dexaméthasone.

- Traitement d'entretien [31]

Le traitement d'entretien chez les patients non éligibles à la transplantation n'est pas encore validé en routine.

Le thalidomide est une option pour les patients à risque standard, bien que l'usage au long cours soit limité par la toxicité neurologique.

Le lénalidomide est bien toléré mais associé à un risque de maladie tumorale secondaire.

Le bortézomib peut être une alternative intéressante, avec un risque plus bas de neuropathie périphérique que le thalidomide.

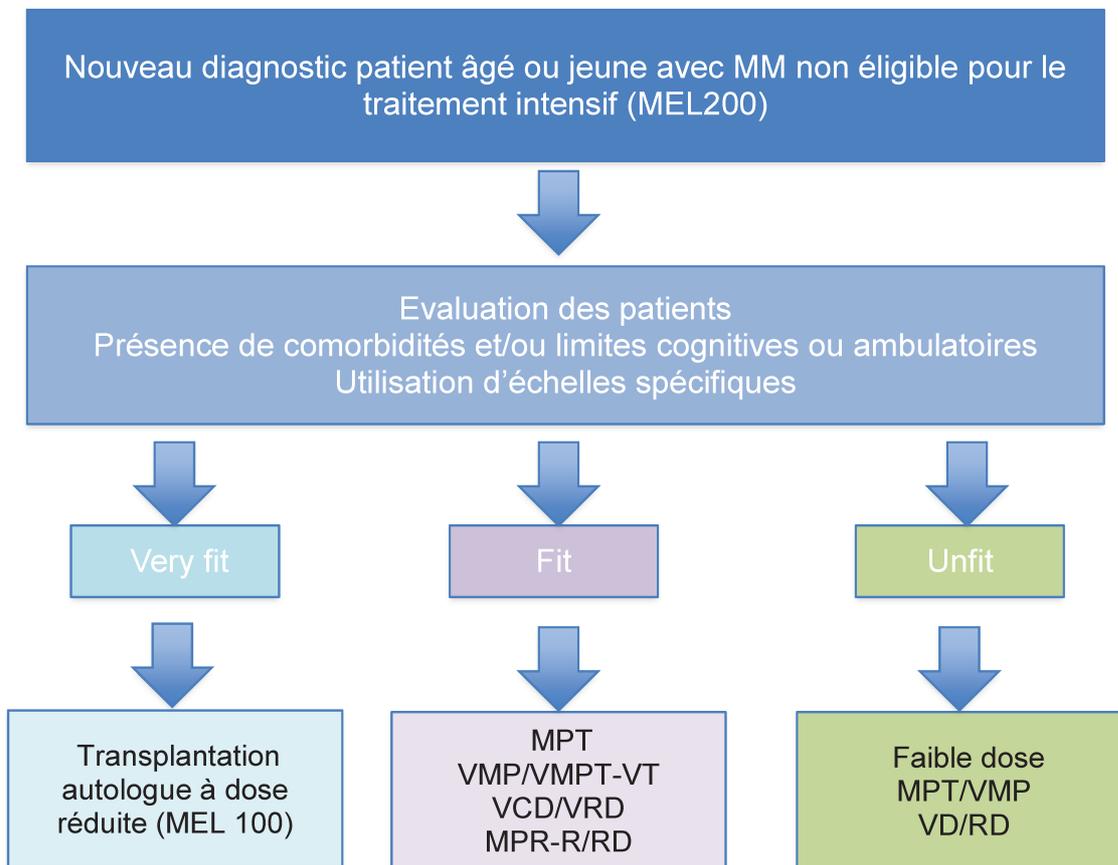


Figure 16 Décision thérapeutique pour les patients non éligibles au traitement intensif du MM [31]

MEL 100, melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>; MEL 200, melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>; MPR-R, melphalan- prednisone-lenalidomide followed by lenalidomide; MPT, melphalan-prednisone- thalidomide; Rd, lenalidomide plus low- dose dexamethasone; Vd, bortezomib- dexamethasone; VCD, bortezomib- cyclophosphamide-dexamethasone; VMP, bortezomib-melphalanprednisone; VMPT-VT, bortezomibmelphalan-prednisone- thalidomide followed by bortezomib-thalid- omide; VRD, bortezomib-lenalidomide- dexamethasone

#### b. Prise en charge en 2<sup>ème</sup> ligne

Ce traitement est envisagé :

- Dans les situations cliniques de rechute après traitement de 1<sup>ère</sup> intention (que les patients soient éligibles à la greffe ou non)
- Ou en cas de maladie réfractaire (maladie en progression) [35].

Plusieurs traitements disposent d'une AMM en 1<sup>ère</sup> rechute :

- Revlimid® en association avec la dexaméthasone (Rev-dex ou RD) (AMM en 2007) [45].
- Velcade® en monothérapie (AMM en 2005) [47].
- Caelyx® (doxorubicine pégylée) en association avec Velcade® (AMM en 2013) [42].
- Velcade® en association avec la dexaméthasone (AMM en 2013) [47].
- Kyprolis® (carfilzomib) en association avec la dexaméthasone ± lénalidomide (AMM en 2015) [48].

- Ninlaro® (ixazomib) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (AMM en 2016) [49].
- Empliciti® (elotuzumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (AMM en 2016) [50].
- Darzalex® (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortézomib et la dexaméthasone (AMM en 2017) [51].

#### c. Prise en charge en 3<sup>ème</sup> ligne et plus

Ce traitement est envisagé :

- Dans les situations cliniques de rechute après traitement de 2<sup>ème</sup> intention
- Ou en cas de maladie réfractaire (maladie en progression)

Plusieurs traitements disposent d'une AMM en 2<sup>ème</sup> rechute :

- Imnovid® en association avec la dexaméthasone (AMM en 2013) [46].
- Darzalex® (daratumumab) en monothérapie (AMM en 2016) [51].
- Farydak® (panobinostat) en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (AMM en 2015) [52].

Par ailleurs, le Thalidomide peut également être utilisé en situation de rechute en l'absence d'alternative thérapeutique disponible, grâce à une indication dérogatoire.

#### d. Patients asymptomatiques

Pour les patients présentant un myélome indolent de « risque standard », l'abstention thérapeutique est recommandée [26] avec une surveillance étroite jusqu'à l'apparition des signes cliniques du MM (sauf pour le sous-groupe de patients à haut risque de progression caractérisé par les nouveaux biomarqueurs de malignité définis dans le nouveau consensus IMWG 2014, qui doit être traité).

Pour la plupart de ces patients, il peut se passer plusieurs mois ou plusieurs années avant que la maladie ne progresse [29]. Le risque de transformation en myélome symptomatique est permanent et les patients doivent être étroitement surveillés [29]. Une surveillance clinique, biologique (EPS, protéinurie, hémogramme, calcémie et créatininémie [18]) et radiologique est réalisée tous les 3 à 6 mois [2].

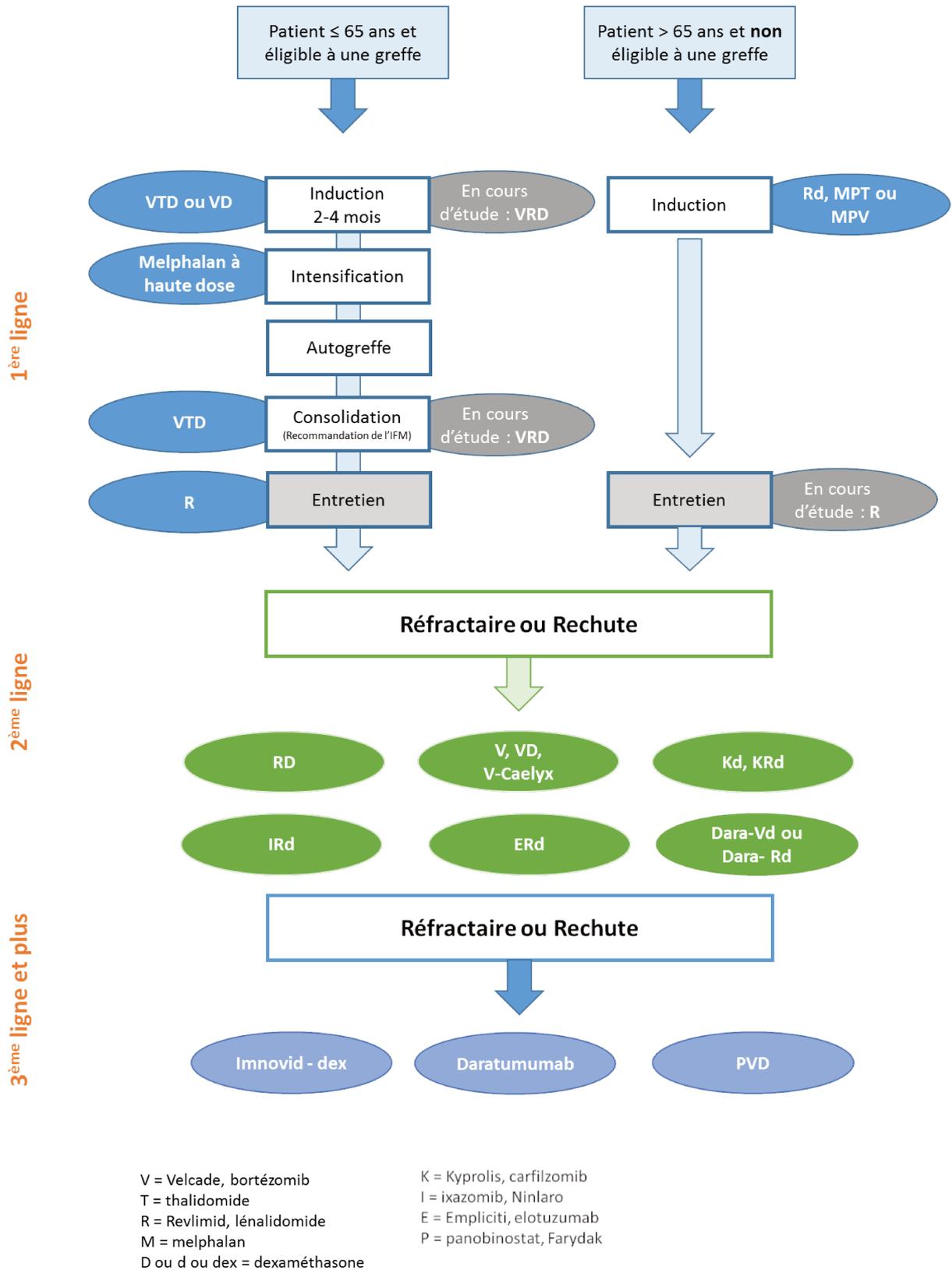


Figure 17 Stratégie thérapeutique mise en place dans le MM

## VI. Traitement des complications

### a. Complications osseuses

Les complications osseuses sont la cause principale de la baisse de la qualité de vie des patients et de la diminution de leur indice de performance (état général) [35].

La prise en charge de la douleur peut comprendre :

- Des antalgiques, sachant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison du risque d'insuffisance rénale [2]
- La radiothérapie, utilisée éventuellement sur les lésions osseuses, à visée antalgique est parfois également indiquée en prévention d'un risque de fracture ou de compression [2]. Toutefois, elle doit être utilisée de façon à limiter ses effets aplasants qui sont délétères sur la collecte de cellules souches chez les patients éligibles à la greffe [35].
- Les bisphosphonates pouvant induire un effet antalgique [2]; ce sont des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse [25]. En plus de leur effet antalgique, ils peuvent être utilisés en préventif pour diminuer la progression des lésions ostéolytiques, et retarder la survenue d'événements osseux [4]. La SFH recommande l'utilisation des bisphosphonates chez tous les patients ayant une atteinte osseuse, en association avec la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention et à la rechute [56].
- La chirurgie orthopédique, pour le traitement des fractures pathologiques, car ces fractures peuvent consolider [2].

En cas de fracture du rachis, le patient devra être hospitalisé en urgence afin d'établir une analyse neurologique et radiologique et une prise en charge multidisciplinaire. Pour les localisations autres que le rachis, une consultation en urgence auprès d'un chirurgien orthopédique sera nécessaire pour préciser le traitement, son niveau d'urgence, et assurer une reconstitution osseuse dans un but antalgique et de prévention des complications [2].

L'apparition de signes de compression médullaire ou radiculaire représente une urgence et nécessite un traitement d'urgence en milieu spécialisé [2].

### b. Hypercalcémie

Une hypercalcémie nécessite une hospitalisation d'urgence et un traitement par hyperhydratation avec diurèse alcaline [25] et bisphosphonates [2].

Trois molécules de bisphosphonates sont indiquées dans le MM : acide pamidronique (Ostepam<sup>®</sup>) (i.v.), acide zolédronique (Zometa<sup>®</sup>) (i.v.) et acide clodronique (Clastoban<sup>®</sup>) (*per os*) [2].

Une éventuelle insuffisance/carence vitaminique D justifiant un traitement spécifique, toute supplémentation vitaminocalcique éventuelle doit être étroitement surveillée en raison du risque d'hypercalcémie [2].

#### c. Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale aiguë, il faut faire rapidement différencier une poussée réversible (notamment par réhydratation) d'une aggravation par néphrite tubulo-interstitielle aiguë qui nécessiterait un avis néphrologique rapide et une hémodialyse [2].

La prévention de l'insuffisance rénale repose sur une bonne hydratation (3 L/j) avec alcalinisation des urines, sur la correction de l'hypercalcémie et de l'hyperuricémie et sur le traitement des infections urinaires [4]. Il faut notamment éviter toute déshydratation, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et les examens radiologiques avec injection de produits iodés qui favorisent la précipitation intratubulaire des chaînes légères d'Ig [4].

#### d. Hyperviscosité

Ce syndrome justifie :

- Des plasmaphéreses en urgence pour faire diminuer rapidement le composant monoclonal mais qui n'ont qu'un effet transitoire [25].
- Le maintien d'une hydratation convenable [18].

Seule la chimiothérapie permet d'obtenir un effet durable [4].

#### e. Neutropénie/ infections

Le risque est majoré par la chimiothérapie.

La prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en urgence. Il ne faut pas hésiter à initier le traitement antibiotique en cas d'infection ORL ou de pneumopathie et le traitement antiviral en cas d'herpès. Les G-CSF peuvent être utilisés pour réduire la durée des neutropénies et l'incidence des neutropénies fébriles. [31]

En prévention, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (d'après les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et les vaccinations antigrippale et antipneumococcique peuvent être indiquées [2] [4]. Le bortézomib a été associé à une augmentation de l'incidence du zona et une prophylaxie peut être recommandée chez les patients qui en reçoivent [35].

#### f. Anémie

L'anémie est prise en charge par la transfusion de culots érythrocytaires (si symptomatique) et/ou agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante) [2].

#### g. Thrombose

Un traitement antithrombotique prophylactique (anticoagulants oraux ou aspirine à faible dose) doit être instauré [2] :

- En cas de risque lié au patient :
  - Âge,
  - Comorbidités telles que diabète, infection ou maladie cardiovasculaire,
  - Immobilité,
  - Antécédents d'événements thromboemboliques
  
- Et/ou de risque lié à la nature des traitements :
  - Dose élevée de dexaméthasone,
  - Anthracycline,
  - Traitement associant thalidomide ou lénalidomide à la doxorubicine ou à la dexaméthasone,
  - Utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse (contre l'anémie)

En cas de survenue d'ETEV, un traitement à visée curative doit être instauré pour une durée minimale de 3 mois se déroulant en 2 temps [65].

La durée minimale de traitement est de 3 mois, mais il est cependant recommandé de poursuivre le traitement pour une durée totale de 6 mois, voire de le poursuivre tant que le cancer est présent ou traité.

## VII. Suivi

Le MM tend à devenir une maladie chronique qui nécessite un suivi à vie associant l'hématologue et le médecin généraliste [2].

Selon les recommandations de la HAS et l'INCa, les objectifs du suivi sont de détecter les effets indésirables liés au traitement, d'organiser les soins de support nécessaires, de détecter les reprises évolutives, de veiller à la qualité de vie du patient et de faciliter la réinsertion professionnelle pour les patients en activité [2].

#### a. Suivi du myélome multiple

Le suivi est fondé sur l'examen clinique et sur des examens complémentaires sanguins, urinaires et radiologiques [2] :

Examens sanguins	Examens urinaires	Imagerie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme</li> <li>• Calcémie</li> <li>• Fonction rénale</li> <li>• EPS sérique</li> <li>• Dosage des chaînes légères libres (pour les myélomes à chaînes légères et les myélomes non excréteurs)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie des 24 heures pour les myélomes à chaînes légères</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiographies du squelette</li> <li>• IRM</li> <li>• TDM</li> <li>• PET scan</li> </ul>

Le rythme du suivi diffère selon le stade de la maladie [2] :

Stade	Myélome indolent (non à haut risque)	Myélome symptomatique ou indolent à haut risque	
<b>Suivi biologique</b>	Bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois	Si traitement spécifique, le rythme dépend du traitement et de la réponse à ce traitement	Hors traitement spécifique, bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois
<b>Suivi par imagerie</b>	Rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques défini par le spécialiste		

Selon les recommandations de l'IMWG, le suivi doit avoir lieu tous les 2 mois chez les patients en rémission [66].

#### b. Prévention et dépistage d'un second cancer

Chez les patients âgés de 50 à 74 ans, la HAS recommande de réaliser tous les 2 ans [2] :

- Un test de dépistage dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du côlon.
- Pour les femmes, une mammographie dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du sein.

En dehors de la surveillance prévue dans les programmes de dépistage, il est également recommandé de suivre la survenue des autres cancers comme le cancer de la peau, des poumons... en fonction des facteurs de risque des patients.

#### c. Signes évocateurs de reprise évolutive

Selon la HAS, une reprise évolutive doit être évoquée dans 2 cas : [2]

- Réapparition d'un pic monoclonal s'il avait disparu ou réaugmentation du pic
- Réapparition des symptômes cliniques ou biologiques (critères CRAB) ou de tout autre nouveau symptôme.

Dans ce cas, le patient doit être adressé à l'équipe spécialisée, la prise en charge des reprises évolutives étant décidée en RCP [2].

## Partie 3 : Revlimid®, lénalidomide dans le Myélome Multiple

### I. Historique

#### a. Thalidomide

Le thalidomide a d'abord été synthétisé en 1954 par la société chimique suisse Ciba et ses effets sédatifs ont été découverts peu de temps après par une société pharmaceutique allemande. Les tests préliminaires effectués chez des volontaires n'ont pas mis en évidence de sa toxicité particulière. Le thalidomide est alors développé comme une alternative sûre aux composés sédatifs à base de barbituriques [67] [68].

En 1956, le thalidomide est mis sur le marché et est utilisé comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes chez qui il est rapidement devenu populaire. L'activité tératogène de thalidomide n'a été découverte qu'en 1961 : des déformations sévères et dévastatrices ont été observées chez près de 12 000 nouveau-nés dont les mères avaient utilisé le médicament pendant la grossesse. Le thalidomide était responsable du développement de membres rabougris, observés chez ces « bébés thalidomide ». Le thalidomide a été retiré du marché en 1962, engendrant l'élaboration de règles strictes pour les essais et l'approbation de nouveaux médicaments [67] [68].

Des échantillons du médicament sont alors restés sur les étagères dans les cliniques du monde entier. En 1965, un dermatologue israélien traitant un patient souffrant d'un érythème noueux lépreux (ENL) s'est souvenu du puissant effet sédatif provoqué par le thalidomide. Il décida d'administrer le médicament à son patient qui rencontrait des problèmes d'endormissement. Etonnamment, le lendemain matin, l'inflammation du patient avait été nettement réduite. Le dermatologue a alors signalé que le thalidomide était efficace pour améliorer les lésions, les sueurs nocturnes ainsi que la fièvre des patients atteints d'ENL [68].

Le thalidomide n'avait pas fini de faire parler de lui, notamment grâce à la découverte de ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Il a alors été utilisé pour la première fois dans le traitement du MM réfractaire ou en rechute par l'équipe de *Singhal et coll.* [69] [70].

En 1999, *Singhal et coll.* ont ainsi prouvé l'efficacité du thalidomide en monothérapie chez des patients atteints d'un MM en rechute ou réfractaires et déjà lourdement pré-traités. Le taux de réponse globale obtenu a été de 32% dont 2 rémissions complètes. Après un suivi de 15 mois, le délai médian jusqu'à progression n'était pas atteint [69]. D'autres études cliniques ont également confirmé cette efficacité.

Avec ces bons résultats chez des patients en rechute et réfractaires, l'utilisation du thalidomide en première ligne s'est développée, notamment en association avec

Melphalan – Prednisone (MP) ou protocole d'Alexanian, jusqu'alors considéré comme traitement de référence chez les sujets âgés.

Le premier essai ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Melphalan + Prednisone + Thalidomide (MPT) en première ligne chez des patients non éligibles à une greffe a été mené par l'équipe de *Palumbo et coll.* [71]. Il s'agit d'une étude de phase II ayant inclus 49 patients dont la médiane d'âge est de 71 ans. Les résultats ont montré un taux de réponse globale de 73% dont 18,4% de réponse complète, une médiane de survie sans événements de 30 mois et une survie globale de 2 ans de 91%. C'était la première fois qu'une combinaison thérapeutique permettait de démontrer un bénéfice sur la survie globale puisque la médiane de survie sans événements était jusqu'ici de 20 mois [71].

Ensuite, 5 études randomisées de phase III comparant MPT à MP (Melphalan – Prednisone) ont confirmé l'efficacité de MPT en première ligne chez des patients non éligibles à la greffe. Ces essais cliniques ont montré que l'ajout de thalidomide à la standard association MP permettait d'obtenir des résultats significativement supérieurs au traitement de référence à la fois en termes de taux de réponse globale, de survie sans progression voire de survie globale [72] [73].

Les études cliniques ont également permis de mettre en évidence que la tolérance au thalidomide était globalement bonne, également chez les sujets les plus âgés grâce à une adaptation posologique [72] [71] [74]. Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec le thalidomide ont été : la somnolence, l'asthénie, la constipation, les neuropathies périphériques et les accidents thromboemboliques.

La neuropathie périphérique touche 10 à 55% des patients selon les études et induit fréquemment un arrêt de traitement. Cependant, dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une atteinte légère à modérée de grade 1 à 2 nécessitant simplement une surveillance clinique et une diminution des doses si cela est nécessaire [72] [71] [74].

En 2008, l'association MPT a obtenu une AMM et est devenue un standard de traitement en première ligne du MM symptomatique des sujets âgés non éligibles à la greffe.

#### b. Famille des IMiDs

Dans le MM, l'interaction entre les plasmocytes malins et leur microenvironnement est crucial pour la croissance et la progression de la tumeur. En effet, la survie des cellules malignes dépend du microenvironnement et échappe à la réponse immunitaire antitumorale de l'hôte. Ces 2 notions sont fondamentales pour comprendre le rôle des immunomodulateurs [75].

Les médicaments immunomodulateurs, aussi appelés IMiDs sont un groupe de composés analogues du thalidomide qui possèdent des propriétés anti-

myélomateuses telles que immunomodulation, anti-angiogénique, antiinflammatoire ainsi que des effets anti-prolifératifs. Leur développement a été facilité par une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques impliqués dans le MM et a permis un changement profond dans l'approche thérapeutique du MM [75].

Les analogues du thalidomide ont d'abord été synthétisés dans le but d'optimiser à la fois les propriétés inhibitrices du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF  $\alpha$ ) et les propriétés anti-angiogéniques, tout en réduisant la toxicité du thalidomide. Les 2 principaux IMIDs, le lénalidomide (Revlimid®) et le pomalidomide (Imnovid®) ont été testés les premiers lors d'essais cliniques dans le MM en 1991 [75].

L'introduction des IMIDs a coïncidé avec le début d'un changement majeur dans la compréhension des traitements efficaces contre le cancer. La thérapie anti-cancer est caractérisée par une approche à 3 volets : l'induction directe de l'apoptose des cellules tumorales, l'interférence avec les interactions entre les cellules tumorales et le microenvironnement ainsi que l'amélioration de l'immunité anti-tumorale [75].

Les actions multidimensionnelles des IMIDs expliquent leur efficacité en tant qu'agents uniques ou comme partenaires de combinaison pour des actions synergiques sur les mécanismes antitumoraux dans le traitement du MM mais également d'autres hémopathies malignes telles que les syndromes myélodysplasiques, les leucémies ou encore les lymphomes [75].

Parmi les actions anti-myélome démontrées par les IMIDs, les plus importantes seraient l'effet anti-prolifératif et la perturbation des interactions entre les cellules du MM et les cellules stromales de la moelle osseuse permettant d'inhiber les cytokines et les facteurs de croissance nécessaires à l'évolution du MM [75].

Finalement, le MM reste une maladie incurable mais les recherches et progrès thérapeutiques à venir avec l'utilisation des IMIDs dans le MM viseront à optimiser l'approche « 3 volets » en explorant les synergies entre les IMIDs et de nouvelles thérapeutiques [75].

A noter également que de par leur analogie avec le thalidomide, les IMIDs sont des agents avérés tératogènes chez l'être humain, qui causent des anomalies génétiques graves et potentiellement fatales chez l'enfant à naître. Un programme de prévention de la grossesse doit être mis en place chez toutes les patientes sous IMID, à moins de pouvoir affirmer avec certitudes que la patiente est dans l'impossibilité de procréer [45].

## II. Caractéristiques

### a. Propriétés pharmaceutiques

Revlimid® se présente sous la forme d'une poudre solide de couleur blanc cassé à jaune pâle. Il est soluble dans les mélanges solvant organique/ eau et les

solvants aqueux tamponnés. Le lénalidomide est plus soluble dans les solvants organiques et les solutions à pH faible. Sa solubilité est significativement moindre dans les tampons moins acides [76].

Le lénalidomide possède un atome de carbone asymétrique et peut exister sous les formes optiquement actives S(-) et R(+) (Figure 18). Il est fabriqué sous forme de mélange racémique, avec une rotation optique nette de zéro [76].

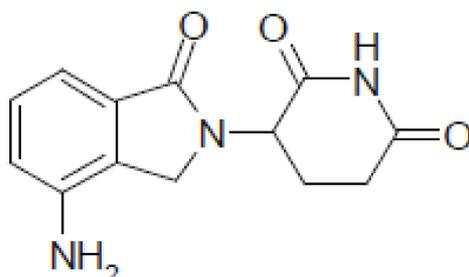


Figure 18 Structure chimique du lénalidomide

## b. Mécanisme d'action dans le myélome multiple

Des études ont montré que Revlimid® fonctionne à travers divers mécanismes et dans différentes tumeurs malignes hématologiques. Ces mécanismes impliquent une cytotoxicité directe ainsi que des effets sur l'immunité tumorale par voie indirecte.

### i. Activité anti-tumorale

Revlimid® exerce son activité anti-myélome en [77] [78] :

- Induisant la mort des cellules tumorales par apoptose
- Activant les gènes suppresseurs de tumeurs et en inhibant les oncogènes
- Perturbant le soutien des cellules stromales

#### ❖ Induction de l'apoptose

Le traitement *in vitro* par le lénalidomide des cellules du MM entraîne l'activation des caspases, enzymes clé du processus apoptotique. Il a également été constaté que lénalidomide induisait directement l'apoptose des plasmocytes en inhibant les facteurs anti-apoptotiques cIAP-2 et NF-κB [77] [79].

#### ❖ Suppression de la tumeur

Dans la physiopathologie du MM, la prolifération cellulaire et la survie cellulaire sont associées à des anomalies cytogénétiques, une régulation négative des gènes suppresseurs de tumeurs et une régulation positive des oncogènes [80] [81].

Revlimid® augmente l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs dans les plasmocytes et empêche les cellules de croître et de se diviser [82]. Le lénalidomide inhibe également l'oncogène IRF4, un facteur clé de survie des plasmocytes [78].

#### ❖ Perturbation du soutien des cellules stromales

En plus de son activité tumoricide, le lénalidomide affecte également le soutien stromal. Les interactions entre les plasmocytes et le microenvironnement stromal de la moelle osseuse favorisent l'angiogénèse, la survie des plasmocytes tumoraux, la résistance aux médicaments et les complications liées au MM (maladie osseuse, anémie) [83] [84] [85].

Ces interactions sont médiées par une expression régulée des facteurs de croissance et des molécules d'adhérence cellulaire. Les cellules stromales sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance, tels que l'IL-6 et VEGF. Une interaction de l'IL-6 et du VEGF a été démontrée dans le MM, déclenchant une cascade d'événements de signalisation cellulaire et entraînant la prolifération et la survie des plasmocytes dans le microenvironnement de la moelle osseuse [84]. Le TNF- $\alpha$  également, produit en partie par les cellules stromales, favorise la survie, la prolifération et la migration des plasmocytes [83] [86].

Revlimid® perturbe les interactions entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement médullaire en inhibant l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6 et du VEGF [83] [87] [88] [89].

#### ii. Activité immunomodulatrice

La survie des plasmocytes est en partie liée à une surveillance immunitaire des antigènes tumoraux altérée. La déficience de l'immunité humorale et cellulaire dans le MM est associée à une anomalie de différenciation des cellules B et des réponses d'anticorps, un nombre de cellules T réduit etc... [75] [90] [91]. Ces effets inhibiteurs de l'immunité semblent être liés aux cytokines sécrétées par les plasmocytes tumoraux et les cellules T, B et NK défectueuses [75] [92].

Un des mécanismes clé de l'activité du lénalidomide dans le MM est la modulation immunitaire ou l'immunomodulation. Ainsi, Revlimid® exerce des effets immunitaires anti-MM grâce à une immunité humorale et cellulaire accrue via la co-stimulation des lymphocytes T et des cellules NK [75].

#### ❖ Augmentation de la production de cytokines par les cellules immunitaires

Le lénalidomide augmente la réponse des cellules T, induisant la production d'interleukine-2 (IL-2), d'interféron gamma, d'IL-5 et d'IL-10. La synthèse des cytokines par les cellules T pourrait stimuler l'activité du facteur de transcription protéine

activatrice 1 (AP-1) qui contrôle divers processus cellulaires tels que la différenciation, la prolifération et l'apoptose [93].

Le lénalidomide augmente également le nombre de cellules NKT, ce qui induit la sécrétion d'interféron gamma. Les cellules NKT sont également impliquées dans l'expansion des cellules NK, CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> [75] [94].

❖ Augmentation de l'activité de destruction des tumeurs des cellules immunitaires

Le lénalidomide stimule la sécrétion d'IL-2 et d'interféron gamma par les cellules T, ce qui induit une hausse du nombre et de l'activité de cellules NK et donc une augmentation conséquente de la lyse des plasmocytes tumoraux [75].

Revlimid® augmente donc l'activité de destruction des tumeurs en stimulant la cytotoxicité naturelle des cellules NK et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps [88] [95].

Le lénalidomide augmente aussi l'activité cytotoxique des lymphocytes CD8<sup>+</sup>, entraînant une augmentation de la mort des cellules du MM [96].

Par ailleurs, les résultats des études cliniques ont confirmé l'activité immunomodulatrice du lénalidomide.

Pour conclure, le double mécanisme d'action de Revlimid® est particulièrement pertinent pour agir contre les cellules du MM de par son action anti-tumoral direct induisant la lyse des plasmocytes tumoraux, et son activité immunomodulatrice qui permet d'améliorer la capacité du système immunitaire tumoral à lutter contre la croissance et la survie des cellules tumorales au cours du temps. Sur la base du mécanisme d'action du lénalidomide et de l'affaiblissement du système immunitaire chez les patients atteints de MM au fur et à mesure que la maladie progresse, on peut imaginer qu'un traitement précoce par lénalidomide permettrait d'exploiter tout le potentiel de ce médicament.

### c. Pharmacocinétique

D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Revlimid®.

❖ Absorption

Après administration orale, le lénalidomide est rapidement absorbé ; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 0,5 et 2 heures après la prise [45].

La concentration maximale (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à l'augmentation de la dose.

Aucune accumulation notable du médicament n'est notée en cas de prises multiples [45].

Dans le plasma, la disponibilité systémique relative approximative des énantiomères R et S est respectivement de 56 % et 44 % [45].

Chez les volontaires sains, l'administration au cours d'un repas hyperlipidique et hypercalorique diminue la quantité absorbée, ce qui entraîne une diminution d'environ 20 % de l'ASC et une réduction de 50 % de la C<sub>max</sub> plasmatique. Cependant, dans les principales études cliniques menées dans le MM et les syndromes myélodysplasiques ayant permis d'établir l'efficacité et la sécurité du lénalidomide, le médicament a été administré indépendamment de la prise d'aliments. Le lénalidomide peut donc être administré pendant ou en dehors des repas [45].

#### ❖ Distribution

*In vitro*, le lénalidomide marqué (<sup>14</sup>C) est faiblement lié aux protéines plasmatiques, le taux de liaison moyen avec les protéines plasmatiques étant respectivement de 23 % et 29 % chez les patients atteints de MM et chez les volontaires sains [45].

Après l'administration de 25 mg/jour, le lénalidomide est présent dans le sperme humain (< 0,01 % de la dose) et il est indétectable dans le sperme d'un sujet sain 3 jours après l'arrêt du médicament [45].

#### ❖ Biotransformation et élimination

D'après les résultats des études *in vitro* du métabolisme humain, le lénalidomide n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, ce qui permet de penser que l'administration de lénalidomide avec des médicaments inhibant les enzymes du cytochrome P450 ne doit pas entraîner d'interactions médicamenteuses chez l'homme. Les études *in vitro* ne mettent en évidence aucun effet inhibiteur du lénalidomide sur les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ou UGT1A1. Par conséquent, il est peu probable que le lénalidomide provoque des interactions cliniquement significatives en cas d'administration concomitante avec des substrats de ces enzymes.

Les études *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'est pas un substrat de la protéine BCRP (*Breast cancer resistance protein*) humaine, des transporteurs de la famille MRP (*multidrug resistance protein*) MRP1, MRP2 ou MRP3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) OAT1 et OAT3, du polypeptide 1B1 de transport des anions organiques (OATP1B1), des transporteurs de cations organiques (OCT) OCT1 et OCT2, de la protéine MATE1 de la famille *multidrug and toxin extrusion protein* (MATE) et des nouveaux types de transporteurs de cations organiques (OCTN – *organication transporters novel*) OCTN1 et OCTN2.

Les études *in vitro* indiquent que le lénalidomide n'a pas d'effet inhibiteur sur les protéines humaines BSEP (*bile salt export pump* – pompe d'exportation des sels biliaires), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 et OCT2.

La majorité du lénalidomide est éliminée par excrétion rénale. La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale chez un sujet à la fonction rénale normale était de 90 %, 4 % du lénalidomide étant éliminés dans les fèces.

Le lénalidomide est peu métabolisé car 82 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'hydroxy-lénalidomide et le N-acétyl-lénalidomide représentent respectivement 4,59 % et 1,83 % de la dose excrétée. La clairance rénale du lénalidomide est supérieure au taux de filtration glomérulaire, le lénalidomide est donc, au moins, secrété activement dans une certaine mesure.

Aux doses de 5 à 25 mg/jour, la demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures chez les volontaires sains et de 3 à 5 heures chez les patients atteints de MM [45].

#### ❖ Sujets âgés

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques pour évaluer la pharmacocinétique du lénalidomide chez les sujets âgés. Les analyses pharmacocinétiques de population incluait des patients âgés de 39 à 85 ans et indiquent que l'âge n'a pas d'effet sur l'élimination du lénalidomide. Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution chez ces patients et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale [45].

#### ❖ Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du lénalidomide a été étudiée chez des sujets présentant une insuffisance rénale due à des pathologies non malignes [45]. Deux méthodes ont été utilisées dans cette étude pour classifier la fonction rénale : la clairance de la créatinine urinaire mesurée sur 24 heures et la clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault. Les résultats indiquent que la clairance totale du lénalidomide décroît proportionnellement quand la fonction rénale s'affaiblit (< 50 mL/min), ce qui entraîne une augmentation de l'ASC. Par rapport au groupe combinant les sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère, l'ASC a été multipliée par environ 2,5 ; 4 et 5 chez, respectivement, les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, sévère et terminale. La demi-vie du lénalidomide a augmenté de 3,5 heures environ pour une clairance de la créatinine > 50 mL/min et de plus de 9 heures en cas d'insuffisance rénale avec une clairance < 50 mL/min. Cependant, l'insuffisance rénale n'a pas eu d'incidence sur l'absorption orale du lénalidomide. La  $C_{max}$  a été similaire chez les sujets sains et chez les patients présentant une insuffisance rénale. Environ 30 % du médicament absorbé ont été éliminés au cours d'une séance de dialyse unique de 4 heures [45].

#### ❖ Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques de population incluaient des patients présentant une insuffisance hépatique légère (N = 16, bilirubine totale > 1 et ≤ 1,5 x valeur normale la plus haute ou ASAT > valeur normale la plus haute) ; elles indiquent que l'insuffisance hépatique légère n'a pas d'effet sur l'élimination du lénalidomide. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère [45].

#### ❖ Autres facteurs intrinsèques

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le poids (33 à 135 kg), le sexe, la race et le type d'hémopathie maligne (MM, syndrome myélodysplasique ou lymphome à cellules du manteau) n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur l'élimination du lénalidomide chez les patients adultes [45].

### III. Développement clinique dans le myélome multiple

En raison de la toxicité du thalidomide (constipation, neuropathie périphérique et événements thromboemboliques), le lénalidomide, Revlimid® a été développé. Revlimid® est un immunomodulateur, analogue du thalidomide.

D'après des données précliniques, Revlimid® a démontré un effet antimyéломateux plus puissant que thalidomide, ainsi qu'une meilleure tolérance.

#### a. En rechute : études MM-009 et MM-010

En 2003, dans 2 études pivots de phase III, MM-009 et MM-010, réalisées chez des patients atteints d'un MM progressif ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant une maladie mesurable non résistante à la dexaméthasone, la combinaison Revlimid® + dexaméthasone a démontré la prolongation du temps jusqu'à progression (critère primaire) et de la survie globale (critère secondaire) [97].

Ces résultats ont permis l'obtention de l'AMM de Revlimid® par la Commission Européenne le 14 juin 2007, pour l'indication en association avec la dexaméthasone du traitement du MM chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

Le 10 octobre 2007, la Commission de la Transparence a rendu son avis dans lequel elle accorde un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) modérée, de niveau III, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un MM ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Revlimid® offre ainsi une nouvelle option dans l'arsenal thérapeutique disponible du MM [98].

Quelques années plus tard, des études cliniques évaluant Revlimid® pour le traitement du MM en 1<sup>ère</sup> ligne ont mis en évidence une incidence de seconds cancers primitifs sous Revlimid® 4 fois plus élevée que sous placebo. On observe notamment 4 cas de leucémies aigues myéloïdes dans l'étude MM-015 mise en œuvre chez des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, et 19 cas de seconds cancers primitifs lors de l'étude IFM 2005-02 menée en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients ayant reçu une autogreffe.

Suite à ces cas de seconds cancers primitifs, le Comité des médicaments à usage humain a réévalué la balance bénéfice/risque de Revlimid® dans le MM en rechute et la Commission de la Transparence, le SMR et l'ASMR du produit. Malgré l'augmentation du risque de seconds cancers primitifs chez les patients recevant la combinaison Revlimid® + dexaméthasone, le bénéfice démontré par Revlimid® (TTP, OS, PFS) est significatif et n'est pas remis en question. Le bénéfice de Revlimid® continue à l'emporter sur le risque dans l'indication approuvée. Ainsi, la Commission de la Transparence a confirmé, en juin 2012, le niveau de SMR (important) et de l'ASMR (modéré, niveau III) [99].

b. En 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non éligibles à une greffe : étude MM-020 (FIRST)

Revlimid® a été investigué dans plusieurs essais chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe.

Ces essais ont :

- Étudié le lénalidomide en combinaison avec la dexaméthasone faible dose (Rd) (études MM-020 – FIRST et EMN-01) ou avec melphalan + prednisone (MPR) (études MM-015, ECOG E1A06, EMN-01 et HOVON 87)
- Comparé les résultats du traitement par Revlimid® jusqu'à progression versus un nombre défini de cycles (études FIRST et MM-015)
- Évalué Revlimid® pour le traitement d'entretien (études MM-015, ECOG E1A06 et HOVON 87)

L'étude FIRST (Frontline Investigation of Revlimid and Dexaméthasone versus Standard Thalidomide) ou MM-020 de l'équipe de *Benboubker et coll.* a évalué l'efficacité et la tolérance du traitement Revlimid® + dexaméthasone faible dose (Rd) jusqu'à progression de la maladie, versus Rd pendant 18 cycles (Rd 18), versus le traitement standard reconnu : melphalan + prednisone + thalidomide (MPT) pendant des cycles de 6 semaines chez les patients nouvellement diagnostiqués âgés de plus de 65 ans ou de moins de 65 ans et inéligibles à une greffe. Ainsi, 1623 patients ont été randomisés parmi 246 centres dans 18 pays à travers 4 continents. L'essai FIRST

est le plus grand essai jamais conduit dans le MM nouvellement diagnostiqué (Benboubker et al., 2014). L'étude FIRST est l'étude pivot ayant permis l'AMM, aux Etats-Unis et en Europe, de Revlimid® pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe [64].

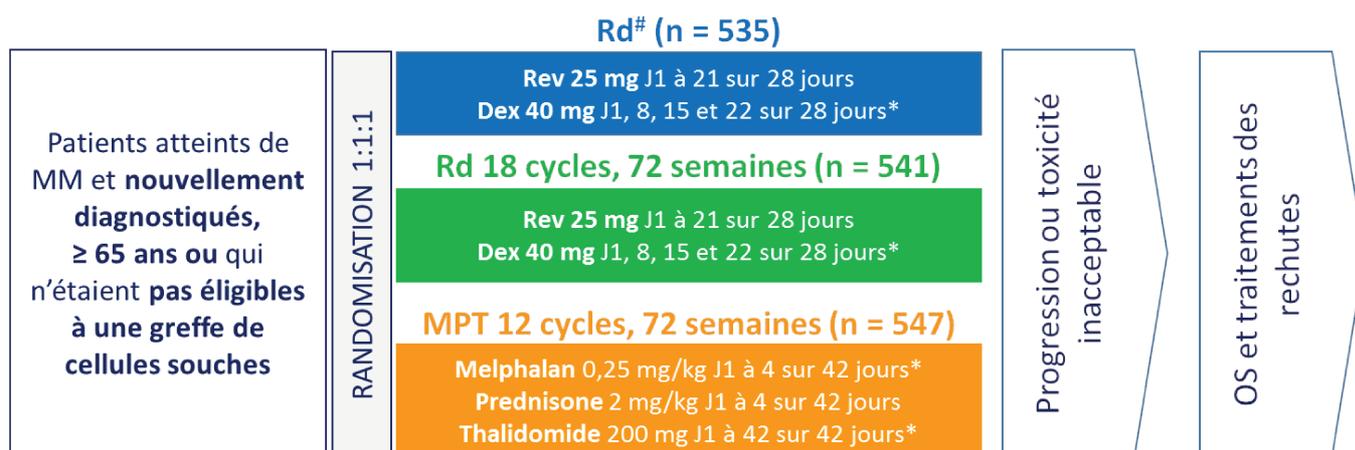
## ii. Design de l'étude et méthodologie

L'étude pivot FIRST est un essai de phase III, randomisé, multicentrique et en ouvert. Les patients ont été randomisés selon le ration 1 : 1 : 1 comme présenté dans le schéma ci-après (Figure 19). Les 3 bras de l'étude sont :

- Rd jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, cycles de 28 jours
- Rd pendant 18 cycles, cycles 28 jours
- MPT pendant 12 cycles de 6 semaines

Les patients ont été stratifiés par :

- Age ( $\leq 75$  ans versus  $> 75$  ans)
- Pays
- Stade ISS (I ou II versus III)



\* Rd = Rd jusqu'à progression de la maladie

\*Patients  $> 75$  ans : Dex 20 mg à J1, 8, 15 et 22 sur 28 jours; Thalidomide 100 mg à J1 à 42 sur 42 jours; Melphalan 0,2 mg/kg à J1 à 4 sur 42 jours.

Figure 19 Schéma de l'étude MM-020 [64]

Tous les patients ont reçu une thromboprophylaxie par traitement anticoagulant pendant l'étude.

Les analyses de l'étude ont été effectuées à 3 moments :

- Après un suivi médian de 37 mois (24 mai 2013) : analyse finale de la PFS (critère principal), prévue au protocole
- Après un suivi médian de 45,5 mois (3 mars 2014) : analyse intermédiaire demandée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), non prévue au protocole

- Après un suivi médian de 67 mois (21 janvier 2016) : analyse finale de l'OS (critère secondaire), prévue au protocole

### iii. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les principaux critères d'inclusion de l'étude FIRST étaient :

- MM mesurable, symptomatique et non préalablement traités
- Patients  $\geq 65$  ans, ou  $< 65$  ans mais non éligibles pour une greffe de CSH
- Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology group) de 0, 1 ou 2

Aussi, les principaux critères d'exclusion de l'étude étaient :

- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse
- Taux de polynucléaires neutrophiles  $< 1000/\text{mm}^3$
- Taux de plaquettes  $< 50\,000/\text{mm}^3$
- Neuropathie périphérique de grade  $\geq 2$

### iv. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de comparer l'efficacité du bras Rd versus le bras MPT. Le critère principal était la survie sans progression (PFS). Les critères secondaires étaient :

- La survie globale (OS)
- Taux de réponse globale (ORR)
- Temps jusqu'à la réponse
- Durée de réponse (DoR)
- Temps jusqu'à échec (TTF)
- Temps jusqu'à l'instauration d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (TTNT)
- Tolérance
- Qualité de vie (QoL)

Il y avait aussi 2 autres critères exploratoires : le temps jusqu'à la progression (TTP) et la survie sans progression après la ligne suivante de traitement (PFS 2).

La PFS 2 est un critère créé par l'EMA pour évaluer les traitements anticancéreux. Elle est définie comme le délai entre la randomisation et le temps jusqu'à la 2<sup>ème</sup> progression de la maladie, ou le décès de toute cause, ou l'initiation d'une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (dans le cas où la date de la progression n'est pas disponible).

La comparaison entre les bras Rd et Rd 18 a également été réalisée pour tous les critères.

## v. Caractéristiques des patients

Sur les 1623 patients recrutés pour l'étude, 535, 541 et 547 patients ont respectivement été randomisés dans les groupes Rd, Rd 18 et MPT.

Les groupes de patients étaient bien équilibrés et leurs caractéristiques étaient similaires dans les 3 bras :

- L'âge médian des patients était de 73 ans
- 35% avaient plus de 75 ans
- 10% présentaient une insuffisance rénale sévère
- Environ 19% avaient une cytogénétique de haut risque

Tableau VI Caractéristiques des patients de l'étude MM-020 [64]

Caractéristiques	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Age médian (range), années	73	73	73
> 75 ans (%)	35	36	34
Hommes, %	55	50	52
Durie-Salmon, % Stade III	40	40	41
ECOG, %			
0	29	30	29
1	48	49	50
2	22	21	20
ClCr < 60 mL/min (%)	50	47	47
ClCr < 30 mL/min (%)	8,4	8,7	10,1
Haut risque cytogénétique* (%)	17	20	19
B2-microglobuline > 5,5 mg/L (%)	42	41	43
Albuminémie ≤ 35 g/L (%)	36	39	41

\* Profil cytogénétique complet pour 762 patients (248 Rd continu, 261 Rd18 et 253 MPT), le haut risque inclut la t(4;14), t(14;16), et/ou la del(17p)

Après un suivi médian de 37 mois, 23% des patients du groupe Rd étaient encore sous traitement et 39% étaient traités depuis plus de 2 ans (Tableau VII).

Tableau VII Patients encore sous traitement après un suivi médian de 37 mois

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Patients encore sous traitement, %	23	NA	NA
Patients ayant atteints 72 semaines de traitement, %	55*	52	44
Patients traités depuis plus de 2 ans, %	39	NA	NA
Durée médiane de traitement, mois	18,4	16,6	15,4

\*Donnée issue de *Facon et al., ASH 2013*.

## vi. Résultats

### ❖ La survie sans progression

- Analyse de Mai 2013 – suivi médian de 37 mois [64]

La PFS était de 25,5 mois dans le bras Rd, de 20,7 mois dans le bras Rd18 et de 21,2 mois dans le bras MPT. Le traitement jusqu'à progression par Rd versus MPT a permis une amélioration significative de la PFS (Hazard Ratio [HR] 0,72 ; intervalle de confiance 95% [IC] 0,61-0,85 ;  $p < 0,001$ ).

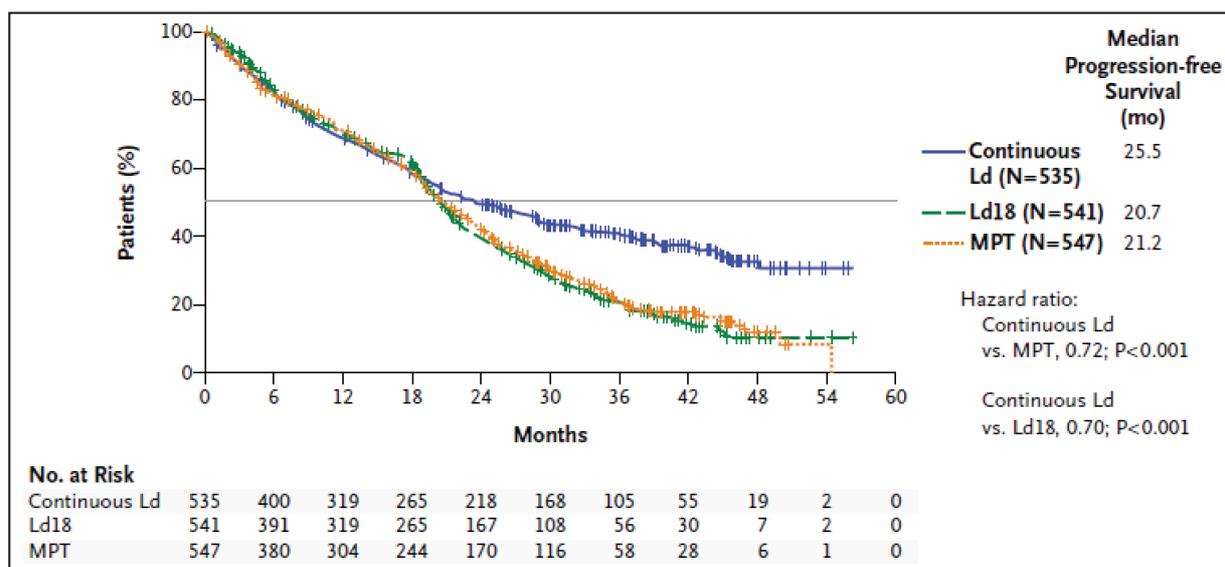


Figure 20 Courbes de survie sans progression après un suivi médian de 37 mois [64]

	PFS médiane	% PFS à 4 ans
<b>Rd (n=535)</b>	<b>25,5 mois</b>	<b>32,24 %</b>
Rd18 (n=541)	20,7 mois	14,08 %
<b>MPT (n=547)</b>	<b>21,2 mois</b>	<b>15,98 %</b>

Figure 21 Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 37 mois [64]

La PFS était significativement supérieure avec Rd versus Rd18 (25,5 versus 20,7 mois ; HR 0,70 ; CI 95% 0,60-0,82 ;  $p < 0,001$ ), mais similaire entre les bras Rd18 et MPT (20,7 versus 21,2 mois ; HR 1,03 ; CI 95% 0,89-1,20 ;  $p = 0,70$ ) (Figure 21).

Le bénéfice de PFS de Rd par rapport à MPT était cohérent dans la plupart des sous-groupes (Figure 22).

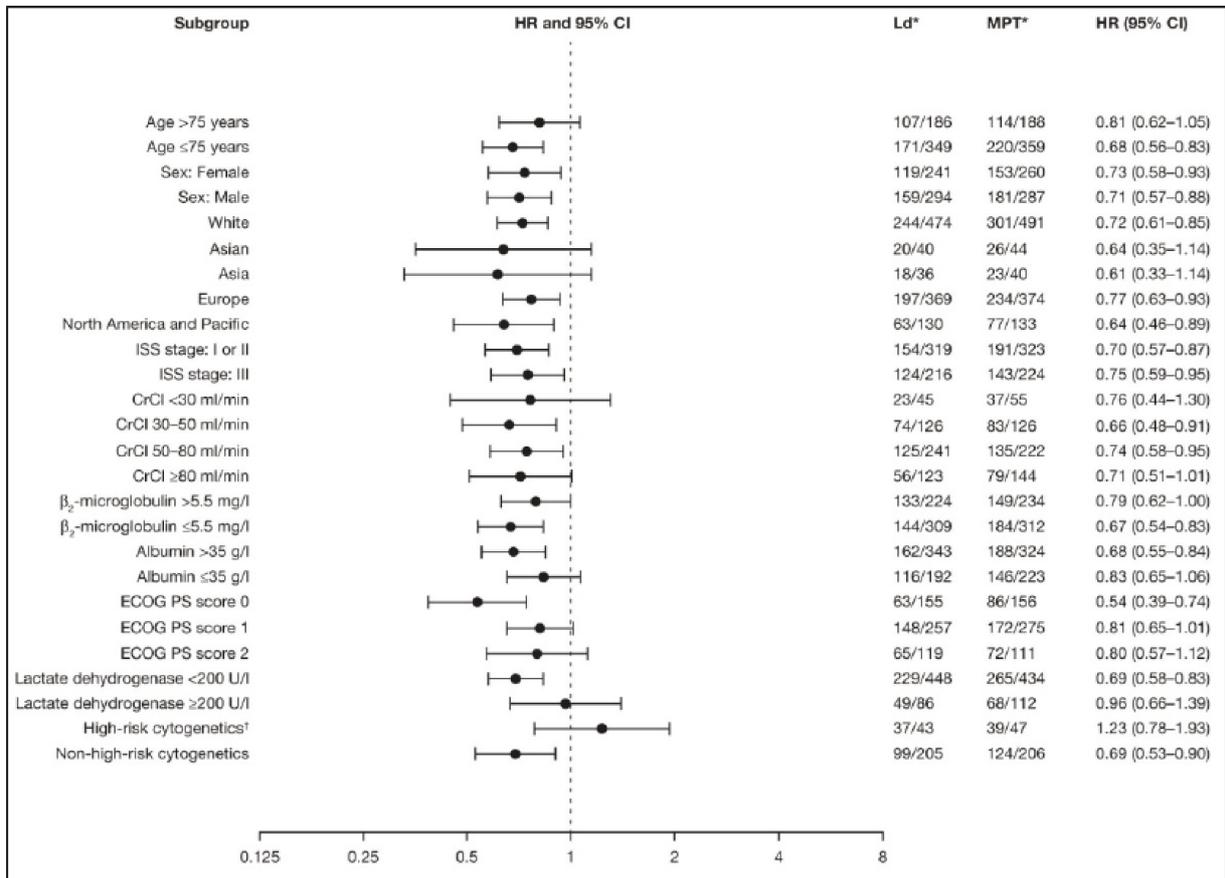
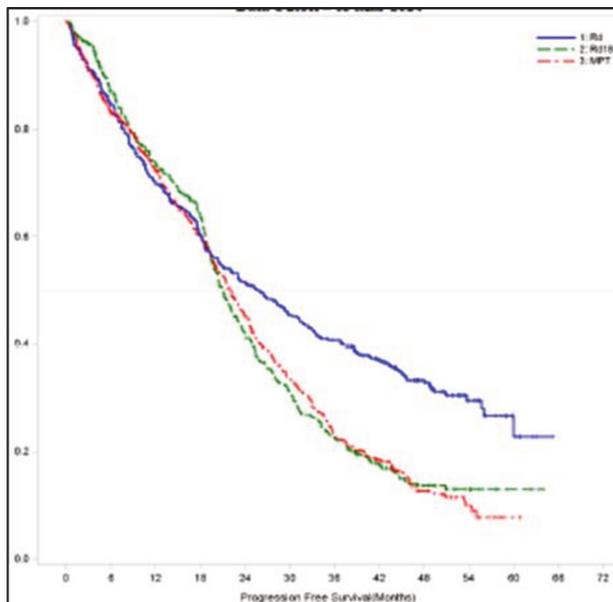


Figure 22 Résultats de PFS dans les sous-groupes après un suivi médian de 37 mois [64]

- Analyse intermédiaire de Mars 2014 – Suivi médian de 45,5 mois [45]

Après un suivi médian de 45,5 mois, la PFS médiane était de 26,0 mois avec Rd, 21,0 mois avec Rd18, et 21,9 mois avec MPT.

Le traitement par Rd jusqu'à progression a montré une différence significative de PFS versus MPT (HR 0,69 ; IC 95% 0,59-0,80 ; p < 0,001) (Figure 23).



	PFS médiane	% PFS à 4 ans
<b>Rd (n=535)</b>	<b>26,0 mois</b>	<b>33,26 %</b>
Rd18 (n=541)	21,0 mois	13,62 %
<b>MPT (n=547)</b>	<b>21,9 mois</b>	<b>12,66 %</b>

**Hazard Ratio**

Rd vs. MPT: 0,69; p < 0,001

Rd vs. Rd18: 0,71; p < 0,001

Rd18 vs. MPT: 0,99; p = 0,866

Figure 23 Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 45,5 mois [45]

La PFS était également significativement supérieure avec Rd versus Rd18 (26,0 vs 21,0 mois ; HR 0,71 ; IC 95% 0,61-0,83 ;  $p < 0,001$ ), mais était similaire entre les groupes Rd18 et MPT (21,0 vs 21,9 mois ; HR 0,99 ; IC 95% 0,86-1,14)

Après 4 ans, plus de deux fois plus de patients du bras Rd jusqu'à progression n'avaient pas progressé ou étaient encore en vie (33,26%) par rapport aux patients du bras MPT (12,66%).

Le bénéfice de PFS du Rd jusqu'à progression par rapport à MPT est d'autant plus renforcé que le suivi médian est long. En effet, le risque de progression ou de décès pour Rd versus MPT est plus faible après un suivi médian de 45,5 mois qu'après un suivi médian de 37 mois (HR = 0,69 versus 0,72 ; après un suivi médian, respectivement, de 45,5 mois et 37 mois).

- Analyse de Janvier 2016 – suivi médian de 67 mois [100]

Les résultats de l'analyse finale après un suivi médian de 67 mois sont cohérents avec ceux des 2 premières analyses. La PFS médiane est significativement prolongée dans le bras Rd comparativement au bras MPT (26,0 vs 21,9 mois ; HR 0,69 ; IC 95% 0,59-0,79 ;  $p < 0,0001$ ) (Tableau VIII).

Le bénéfice de Rd versus Rd18 n'est pas encore connu, la publication officielle est en attente.

Tableau VIII Résultats de survie sans progression après un suivi médian de 67 mois

	PFS médiane
Rd (n=535)	26,0 mois
MPT (n=547)	21,9 mois

**Hazard Ratio**

Rd vs. MPT: 0,69 [0,59;0,79];  $p < 0,0001$

❖ **Survie globale**

- *Analyse de Mai 2013 – suivi médian de 37 mois [64]*

Après l'analyse intermédiaire (suivi médian de 37 mois), 574 patients étaient décédés, soit 35% de la population en intention de traiter (Tableau IX).

Tableau IX Patients décédés et en vie

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Nombre de décès, n	173	192	209
Survie après 3 ans, %	70	66	62
Survie après 4 ans, %	59	56	51

Le protocole Rd jusqu'à progression réduit le risque de décès par rapport au protocole MPT (HR 0,78 ; IC 95% 0,64-0,96) ; p = 0,02 ; soit 22% de diminution du risque de décès). La différence de survie globale n'ayant pas atteint la limite supérieure pré-définie (p < 0,0096), l'avantage d'OS observé en faveur du bras Rd versus le bras MPT n'est pas statistiquement significatif (Figure 24).

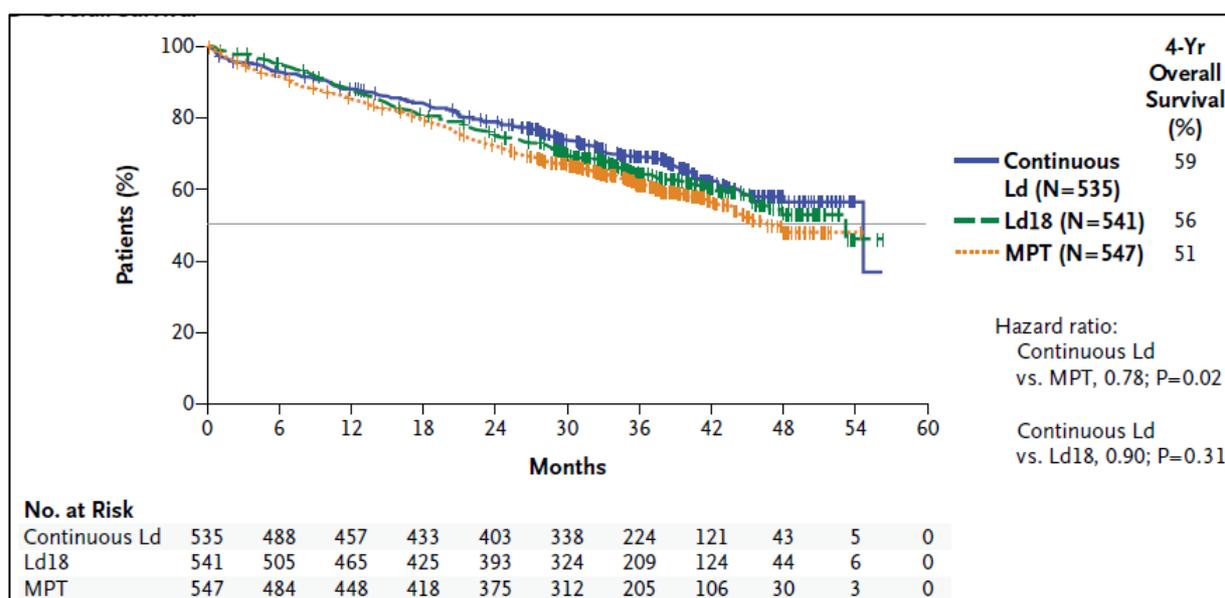


Figure 24 Courbes de survie globale après un suivi médian de 37 mois [64]

Le bénéfice d'OS du bras Rd jusqu'à progression par rapport au bras MPT a été observé dans la plupart des sous-groupes (Figure 25).

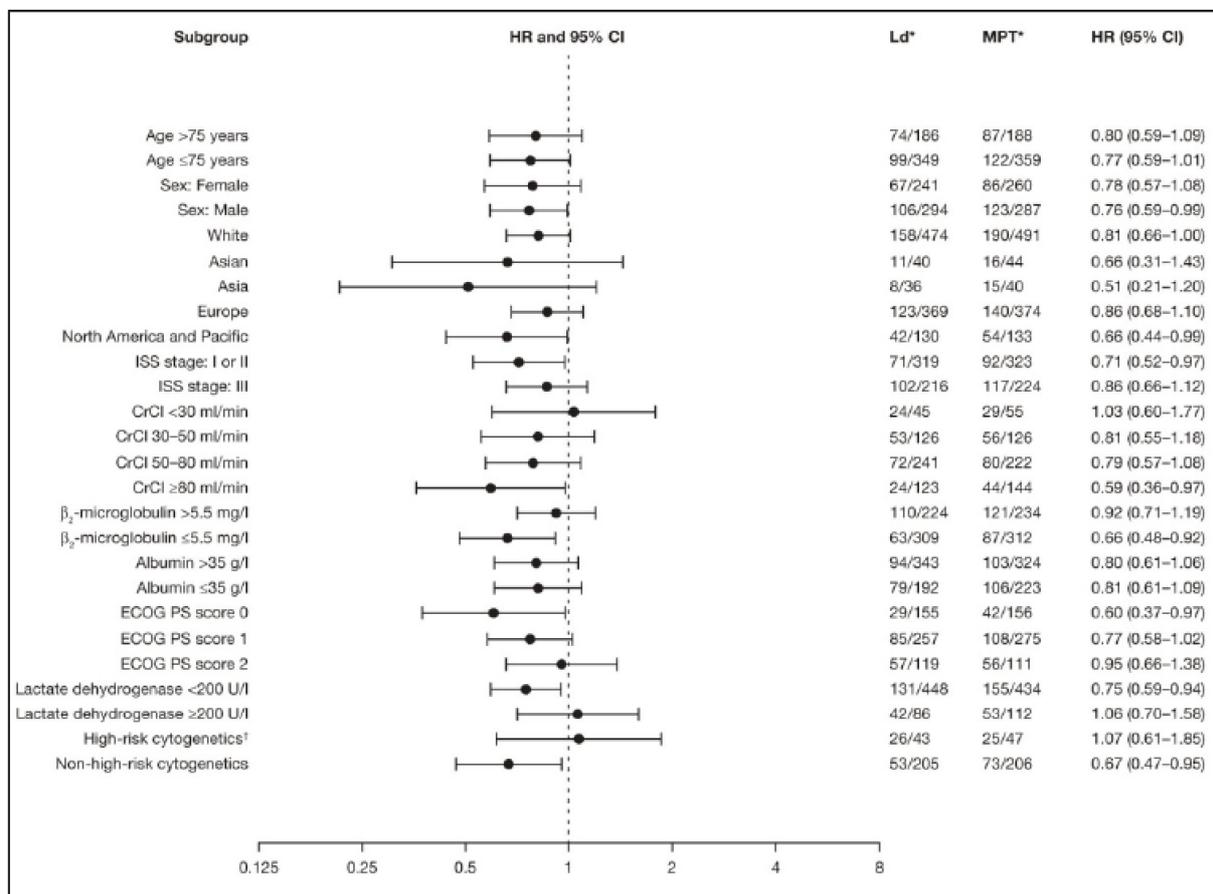


Figure 25 Résultats de survie globale dans les sous-groupes après un suivi médian de 37 mois [64]

- Analyse intermédiaire de Mars 2014 – suivi médian de 45,5 mois [45]

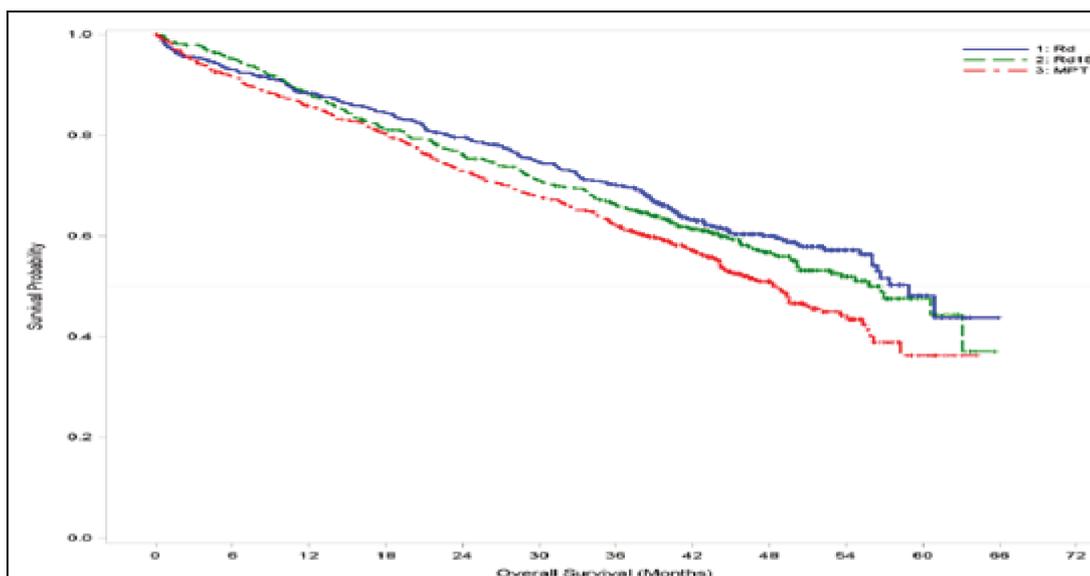
Après un suivi médian de 45,5 mois, 697 décès ont été reportés, soit 43% de la population en intention de traiter.

Tableau X Résultats de survie globale après un suivi médian de 45,5 mois [45]

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
OS médiane, mois	58,9	56,7	48,5
Survie après 4 ans, %	60,1	56,8	50,9

Le traitement par Rd jusqu'à progression a apporté un bénéfice clinique d'OS médiane de 10,5 mois par rapport au traitement MPT (Tableau X).

Rd jusqu'à progression a réduit le risque de progression, comparé au MPT (HR 0,75 ; IC 95% 0,62-0,90 ; p = 0,002 ; soit une diminution du risque de décès de 25%) mais la différence n'est pas statistiquement significative (Figure 26).



### Hazard Ratio

Rd vs. MPT: 0,75;  $p = 0,002$

(non significatif)

Rd vs. Rd18: 0,91;  $p = 0,305$

Rd18 vs. MPT: 0,83;  $p = 0,034$

Figure 26 Courbes de survie globale après un suivi médian de 45,5 mois [45]

Le bénéfice en OS du traitement par Rd jusqu'à progression par rapport à MPT est d'autant plus marqué que le suivi médian est long, comme le montre la plus grande différence de la survie globale à 4 ans (9,2% vs 8% après un suivi médian, respectivement, de 45,5 mois et 37 mois) et la diminution du risque de décès (HR = 0,75 vs 0,78, après un suivi médian, respectivement, de 45,5 mois et 37 mois).

- Analyse de Janvier 2016 – suivi médian de 67 mois [100]

Lors de l'analyse finale de l'OS, après un suivi médian de 67 mois, 9,7% des patients du groupe Rd étaient encore sous traitement et tous les patients des groupes Rd18 et MPT avaient soit interrompu ou terminé les cycles de traitements.

L'OS médiane observée dans le bras Rd est significativement supérieure versus le bras MPT (59,1 vs 49,1 mois ;  $p = 0,00234$ ).

Rd jusqu'à progression a permis un gain absolu significatif de 10 mois de la survie globale médiane.

❖ La réponse au traitement

Un meilleur taux de réponse a été observé avec Rd (jusqu'à progression et Rd18) versus MPT (75%, 73% et 62% respectivement ;  $p < 0,001$ ).

Tableau XI Taux de réponse après un suivi médian de 37 mois [64]

Taux de réponse, %	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
Réponse globale (ORR)	75	73	62
Réponse complète (CR)	15	14	9
Très bonne réponse partielle (VGPR)	28	28	19
Réponse partielle (PR)	32	31	34

Le délai médian de la réponse était évalué chez les patients ayant eu a minima une réponse partielle. Ce délai a été significativement plus court chez les patients recevant Rd jusqu'à progression ou Rd18 par rapport à ceux du groupe MPT (1,8 vs 2,8 mois ;  $p < 0,001$ ). Les réponses ont été plus durables avec Rd jusqu'à progression qu'avec Rd18 ou MPT (35,0 ; 22,1 et 22,3 mois respectivement ;  $p < 0,001$  pour Rd vs Rd18 et pour Rd vs MPT) (Figure 27).

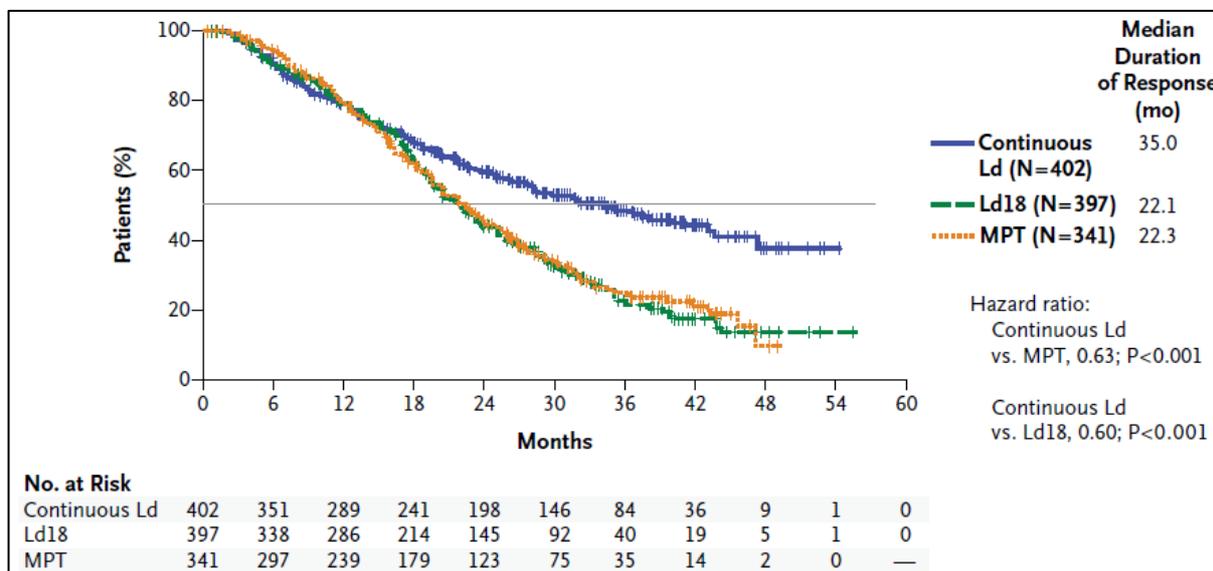


Figure 27 Courbes de durée de réponse après un suivi médian de 37 mois [64]

- ❖ Le temps jusqu'au échec (TTF) et temps jusqu'à l'instauration d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (TTNT)

Le TTF est défini comme le temps entre le randomisation et l'arrêt du traitement de l'étude pour toute raison dont la progression de la maladie (déterminé par l'Independent Response Adjudication Committee basé sur les critères de l'IMWG), la toxicité du traitement, l'instauration d'un autre traitement contre le MM, ou le décès.

Le TTF et le TTNT ont été significativement prolongés dans le bras Rd jusqu'à progression comparé aux bras Rd18 et MPT (Figures 28 et 29).

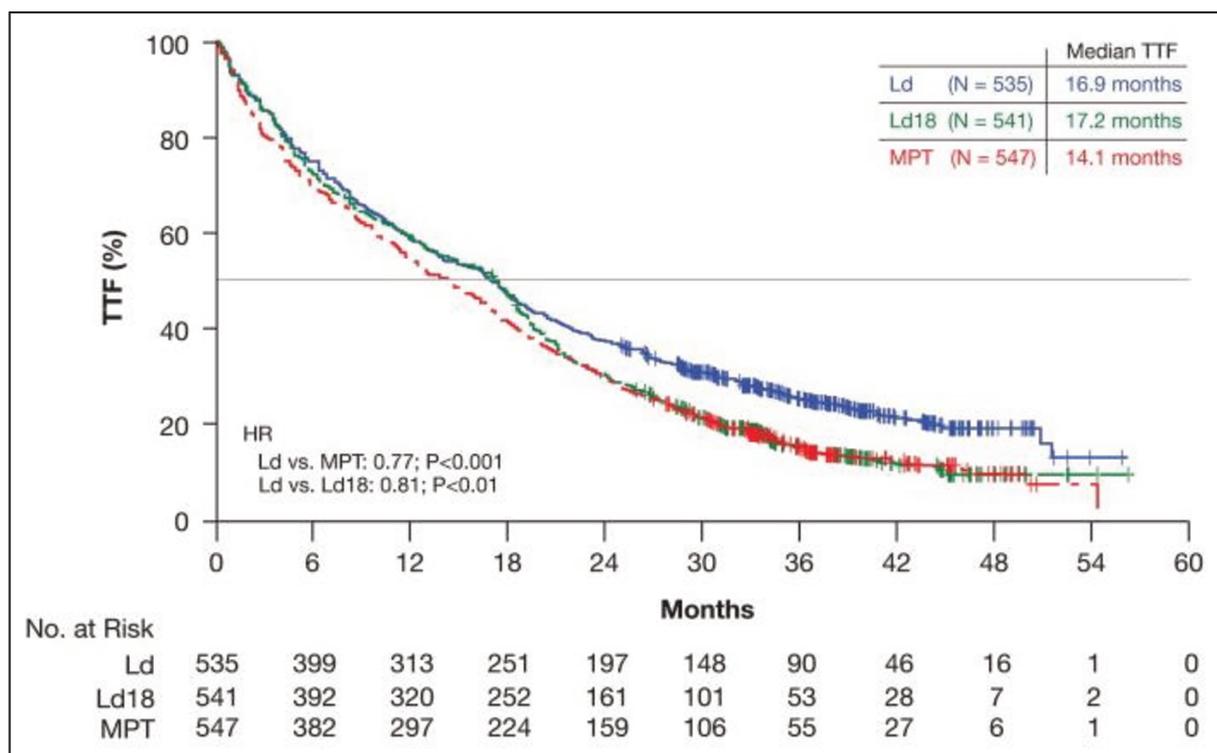


Figure 28 Courbes du temps jusqu'à échec après un suivi médian de 37 mois [64]

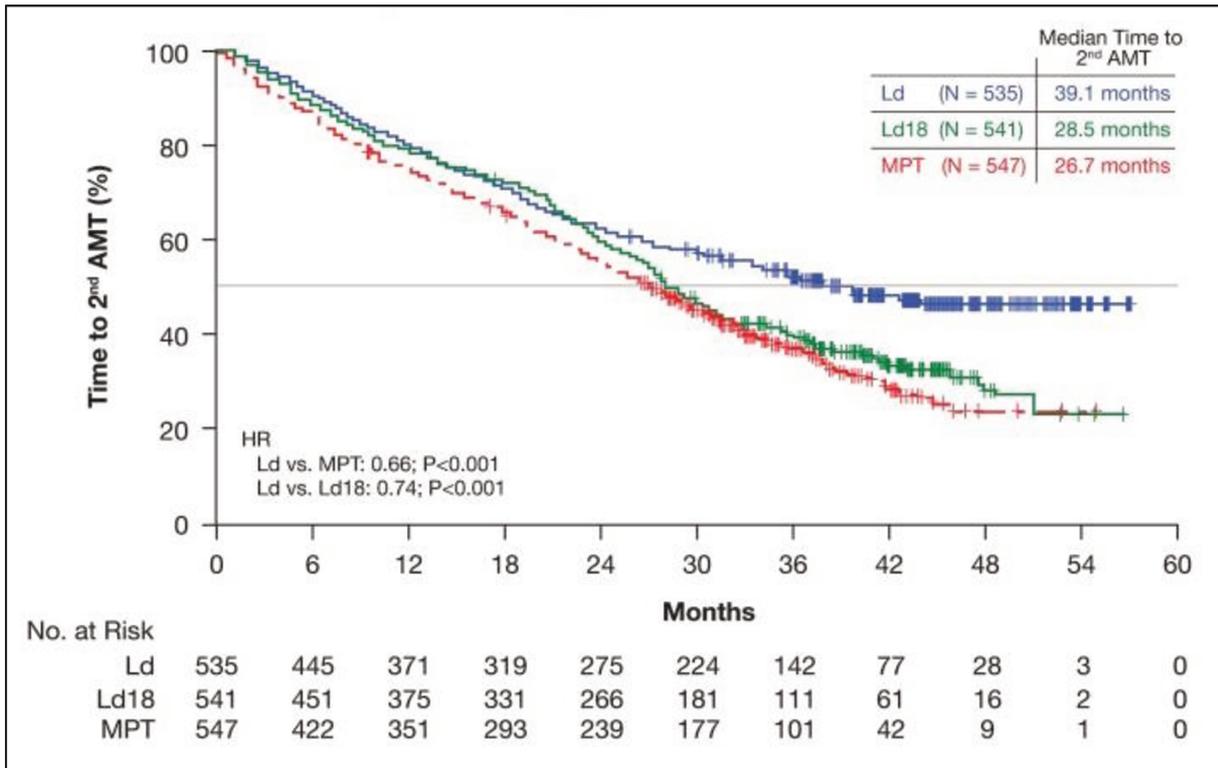


Figure 29 Résultats de temps jusqu'à l'instauration d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne après un suivi médian de 37 mois [64]

❖ Le temps jusqu'au progression (TTP)

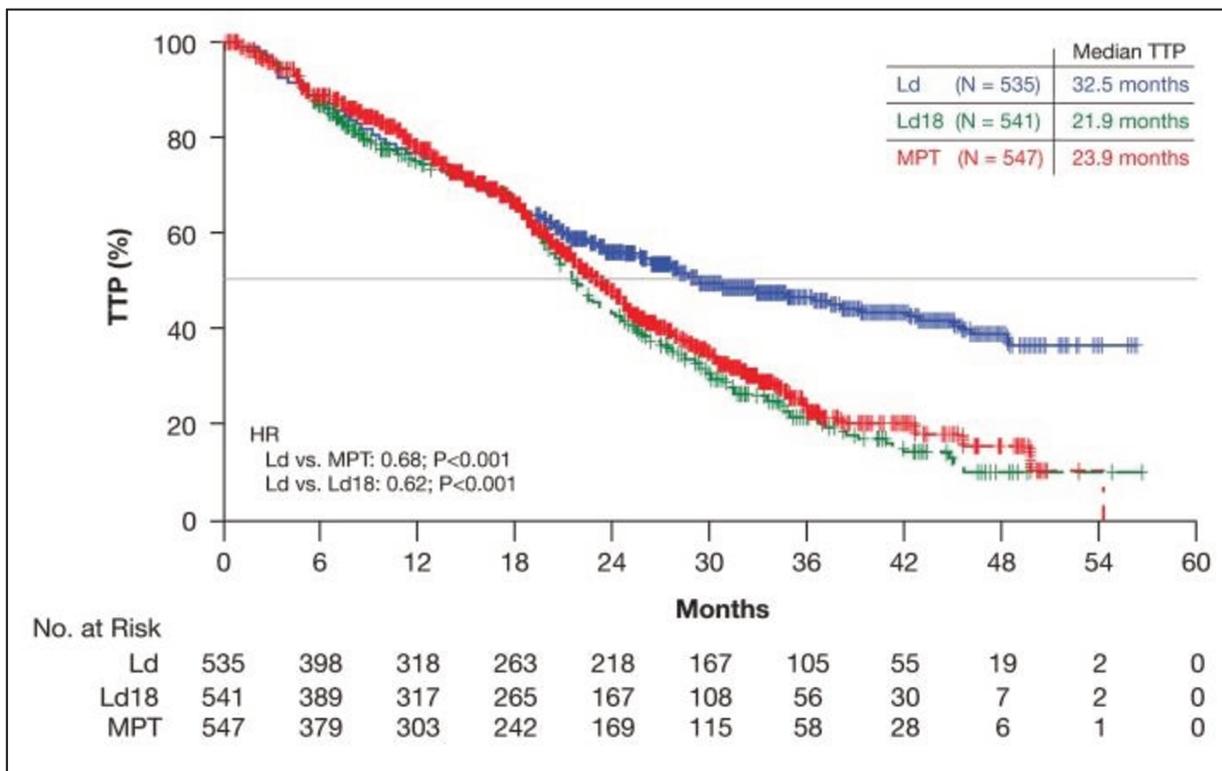


Figure 30 Courbes de temps jusqu'à progression après un suivi médian de 37 mois [64]

Le protocole Rd jusqu'à progression a également permis une prolongation significative du TTP (32,5 mois) par rapport aux protocoles Rd18 (21,9 mois) ou MPT (23,9 mois) ( $p < 0,001$ ) (Figure 30).

❖ La survie sans progression 2 (PFS2)

La PFS2 est définie comme le délai entre la randomisation et le temps jusqu'à la 2<sup>ème</sup> progression de la maladie, ou le décès de toute cause, ou l'initiation d'une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (dans le cas où la date de la progression n'est pas disponible (Figure 31). Ce critère crée par l'EMA est utilisé depuis juin 2013. Celui-ci est recommandé dans le cadre de l'utilisation des traitements d'entretien ou d'une augmentation du nombre de cycles d'induction.

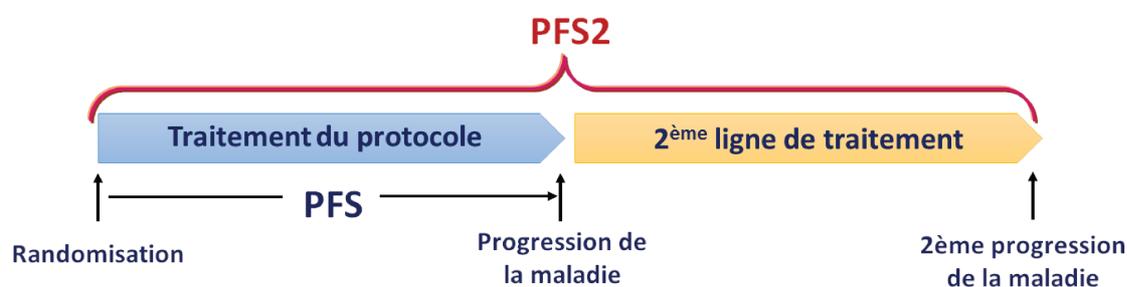


Figure 31 Définition de la PFS2

- Analyse de Mai 2013 – suivi médian de 37 mois [64]

La PFS2 a été significativement prolongée dans le bras Rd jusqu'à progression par rapport au bras MPT (42,9 vs 36,3 mois ; HR 0,78 ;  $p = 0,005$ ) (Figure 32).

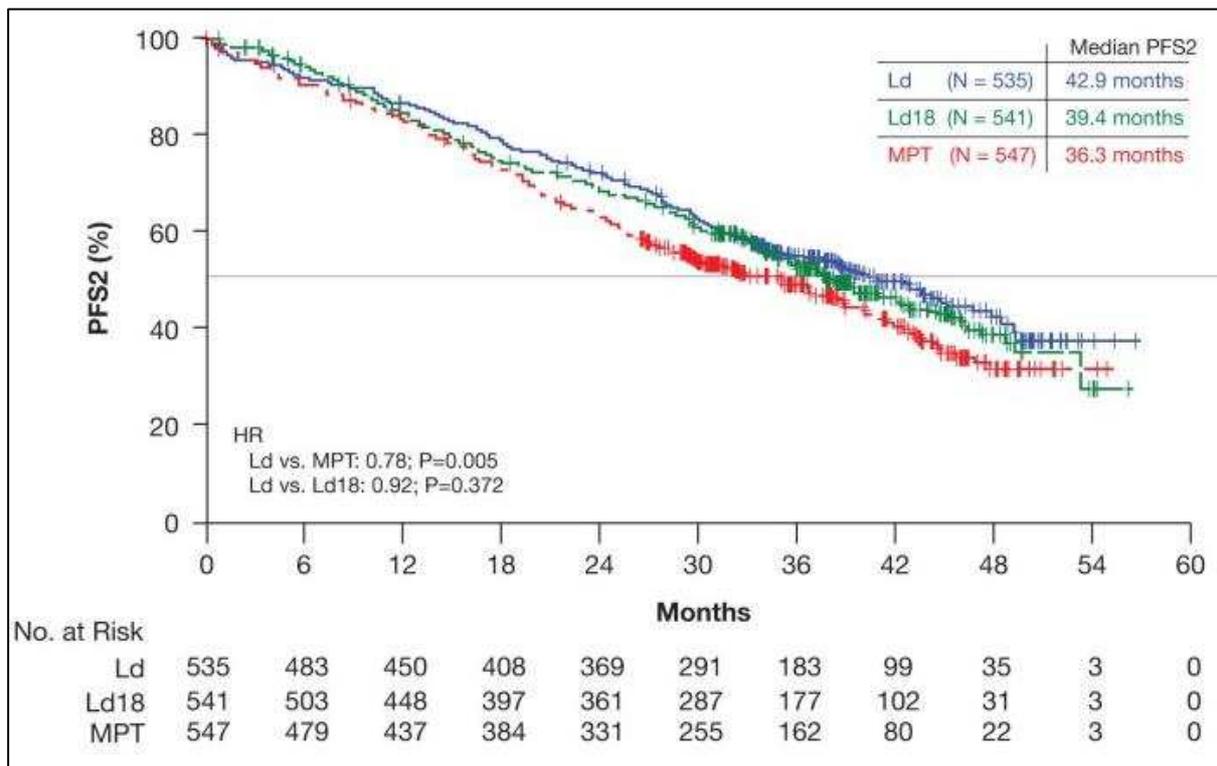


Figure 32 Courbes de survie sans progression 2 après un suivi médian de 37 mois [64]

- Analyse intermédiaire de Mars 2014 – suivi médian de 45,5 mois [45]

Dans l'analyse intermédiaire après un suivi médian de 45,5 mois, la PFS2 a été significativement supérieure dans le groupe Rd jusqu'à progression versus le groupe MPT (42,9 vs 35,0 mois ; HR 0,74 ;  $p < 0,001$ ) (Tableau XII).

Le bénéfice de PFS2 pour le bras Rd jusqu'à progression par rapport au bras MPT a été d'autant plus marqué après un suivi plus long comme le montre la plus grande différence de la PFS2 médiane entre les 2 bras lors de la seconde analyse (7,9 mois vs 6,6 mois, après un suivi médian, respectivement, de 45,5 mois vs 37 mois) et la diminution du risque de 2<sup>ème</sup> progression ou de décès (HR = 0,74 vs 0,78 après un suivi médian, respectivement, de 45,5 mois et 37 mois).

Les résultats de PFS2 confirment que le traitement par Rd jusqu'à progression préserve l'efficacité du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et n'induit pas de rechutes résistantes aux traitements.

Tableau XII Résultats de PFS2 après un suivi médian de 45,5 mois [45]

	PFS 2 médiane
Rd (n=535)	42,9 mois
Rd18 (n=541)	40,0 mois
MPT (n=547)	35,0 mois

#### Hazard Ratio

Rd vs. MPT: 0,74;  $p < 0,001$

Rd vs. Rd18: 0,92;  $p = 0,316$

Rd18 vs. MPT: 0,80;  $p = 0,004$

#### ❖ Tolérance

##### - Effets indésirables de grade 3-4

Les effets indésirables hématologiques et non hématologiques observés dans l'étude FIRST ont été comparables avec les études antérieures sur les protocoles Rd et MPT. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents dans le bras Rd jusqu'à progression ont été : neutropénie (28%), infection (29%) et anémie (18%) (Tableau XIII).

Tableau XIII Effets indésirables rapportés lors de l'étude MM-020 [64]

Effets indésirables de grade 3 et 4, %	Rd jusqu'à progression (n=532)	Rd18 (n=540)	MPT (n=541)
Ei de grade 3-4	85	80	89
<b>Hématologiques</b>			
Neutropénie	28	26	45
Anémie	18	16	19
Thrombocytopénie	8	8	11
Lymphopénie	6	3	7
Leucopénie	5	6	10
<b>Non-hématologiques</b>			
Infections	29	22	17
Cardiopathie	12	7	9
Pneumonie	8	8	6
Événement thrombo-embolique, embolie pulmonaire	8	6	5
Asthénie	8	6	6
Fatigue	7	9	6
Dorsalgie	7	6	5
Hypokaliémie	7	4	2
Hyperglycémie	5	4	2

Rash	6	5	5
Cataracte	6	3	1
Dyspnée	6	4	3
Constipation	2	2	5
Neuropathie sensorielle périphérique	< 1	< 1	9

Dans le bras Rd jusqu'à progression, la plupart des effets indésirables sont survenus au cours des 18 premiers mois de traitement puis ont eu tendance à régresser avec le temps excepté les infections, qui sont restées stables et les cataractes qui ont augmenté.

L'augmentation des événements cardiaques dans le bras Rd jusqu'à progression est due en partie à la plus grande fréquence d'infarctus du myocarde et de cardiopathies ischémiques dans ce groupe (8,1%) versus Rd18 (3,1%) et MPT (3,1%). Après ajustement en fonction de la durée du traitement, la plus grande différence entre les taux d'incidence d'infarctus du myocarde et de cardiopathie ischémique est survenue au cours des 6 premiers mois de traitement (13,93 vs 3,31 pour 100 patients-années pour, respectivement, Rd jusqu'à progression vs Rd18). Cette différence ne peut pas être expliquée par la nature du traitement car le traitement était le même durant cette période.

- Effets indésirables ayant induit des interruptions de traitement, des réductions de dose ou des arrêts de traitement

Dans toute la population de l'étude, les effets indésirables ont induit :

- Des interruptions de traitement dans chacun des bras : 69%, 59% et 77% des patients traités, respectivement, par Rd jusqu'à progression, Rd18 et MPT
- Une réduction des doses chez 52% ; 40% et 64% des patients traités, respectivement, par Rd jusqu'à progression, Rd18 et MPT
- Un arrêt de lénalidomide ou thalidomide chez 20%, 17% et 27% des patients traités, respectivement, par Rd jusqu'à progression, Rd18 et MPT

Le taux d'effets indésirables ayant conduit à l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement chez les patients  $\leq 75$  et  $> 75$  ans sont présentés dans le tableau XIV :

Tableau XIV Taux des effets indésirables ayant induit des interruptions, réductions ou arrêts du traitement [64]

Effets indésirables, %	≤ 75 ans			> 75 ans		
	Rd (n=347)	Rd18 (n=348)	MPT (n=357)	Rd (n=185)	Rd18 (n=192)	MPT (n=184)
Interruption	67,1	56,0	73,7	73,0	65,6	75,0
Réduction	54,2	39,9	68,9	49,2	39,1	55,4
Arrêt	28,0	17,8	27,5	32,4	24,5	29,9

#### - Seconds cancers primitifs

Le nombre, la proportion et l'incidence du taux (pour 100 patients-années) de seconds cancers primitifs ont été faibles et comparables au sein des 3 groupes Rd jusqu'à progression, Rd18 et MPT (Tableau XV).

Tableau XV Seconds cancers primitifs [64]

Seconds cancers primitifs	Rd (n=532)	Rd18 (n=540)	MPT (n=541)
Tous les types, %	7,0	8,3	8,7
Invasifs	3,2	5,6	5,0
Hématologiques	0,4	0,4	2,2
Tumeurs solides	2,8	5,4	2,8
Non invasifs	4,1	3,1	3,9
Tous les types, taux d'incidence pour 100 patients-années (IC 95%)	2,76 (2,00-3,81)	3,33 (2,48-4,48)	3,68 (2,76-4,89)
Invasifs	1,24 (0,77-1,99)	2,23 (1,56-3,18)	2,07 (1,42-3,03)
Hématologiques	0,14 (0,04-0,58)	0,14 (0,04-0,58)	0,91 (0,52-1,61)
Tumeurs solides	1,09 (0,66-1,81)	2,15 (1,49-3,09)	1,15 (0,69-1,90)
Non invasifs	1,62 (1,07-2,46)	1,25 (0,78-2,02)	1,62 (1,05-2,48)

#### ❖ Qualité de vie liée à la santé [101]

La qualité de vie liée à la santé, critère d'évaluation pré-défini dans l'essai FIRST, a été évaluée en utilisant 3 questionnaires validés :

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module (EORTC QLQ-MY20), spécifique au MM

- European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), spécifique au cancer
- EuroQol 5-dimension (EQ-5D)

La qualité de vie liée à la santé a été analysée en utilisant 7 domaines pré-sélectionnés et cliniquement pertinents :

- Symptômes de la maladie (EORTC QLQ-MY20)
- Effets indésirables dus au traitement (EORTC QLQ-MY20)
- Statut de santé global (EORTC QLQ-C30)
- Etat physique (EORTC QLQ-C30)
- Fatigue (EORTC QLQ-C30)
- Douleur (EORTC QLQ-C30)
- Service public de santé (EQ-5D)

Les questionnaires ont été effectués :

- Au début de l'étude
- A la fin du 1<sup>er</sup> cycle
- A la fin du 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois
- A la fin de l'étude

Les scores ont été standardisés de la valeur 0 à 100. Les bras Rd jusqu'à progression et Rd18 étant identiques jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois, les données de qualité de vie ont été collectées puis regroupées post hoc en un seul bras, appelé Rd.

Le taux de compliançe pour le remplissage des questionnaires de qualité de vie était  $\geq 84\%$  au sein de tous les groupes de traitement au cycle 1, mois 3 et 6. Aux mois 12 et 18, le taux de remplissage aux questionnaires a été significativement supérieur dans le groupe Rd versus le groupe MPT ( $p = 0,002$ ).

#### - EORTC QLQ-C30

Le bras Rd jusqu'à progression, Rd18 et MPT ont tous significativement amélioré la qualité de vie des patients, avec une amélioration significative des scores dans les 4 domaines cliniques évalués : statut de santé global, état physique, fatigue et douleur (Figure 33).

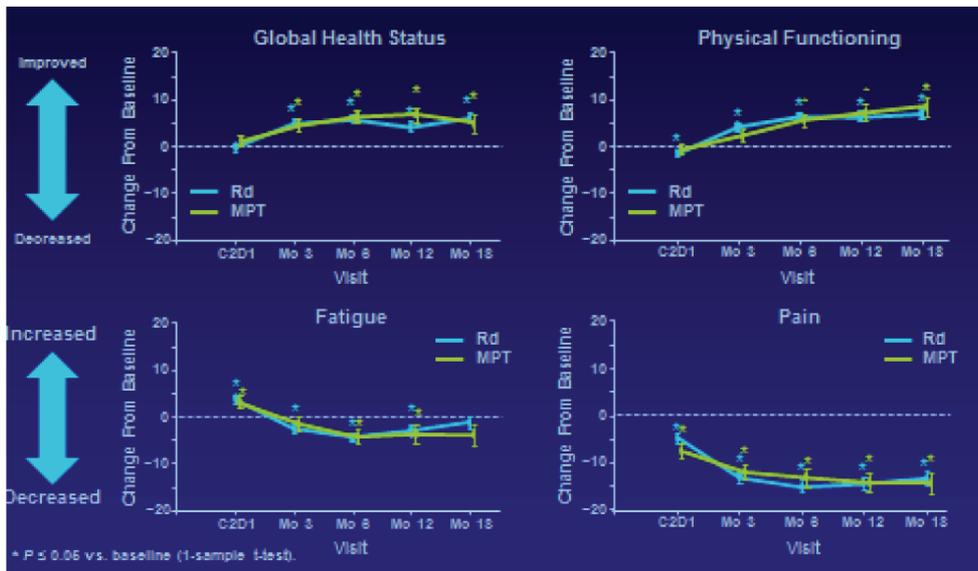


Figure 33 Résultats du questionnaire QLQ-C30 [101]

### - EORTC QLQ-MY20

Pour le domaine des effets indésirables liés au traitement, le bras MPT a montré une diminution significative de la qualité de vie, à toutes les périodes d'évaluation ( $p \leq 0,05$ ) avec des scores significativement inférieurs par rapport au bras Rd aux cycle 1, mois 3 et mois 12 ( $p \leq 0,05$ ) (Figure 34).

Concernant les symptômes de la maladie, les résultats du questionnaire tendent vers une amélioration des symptômes avec Rd versus MPT.

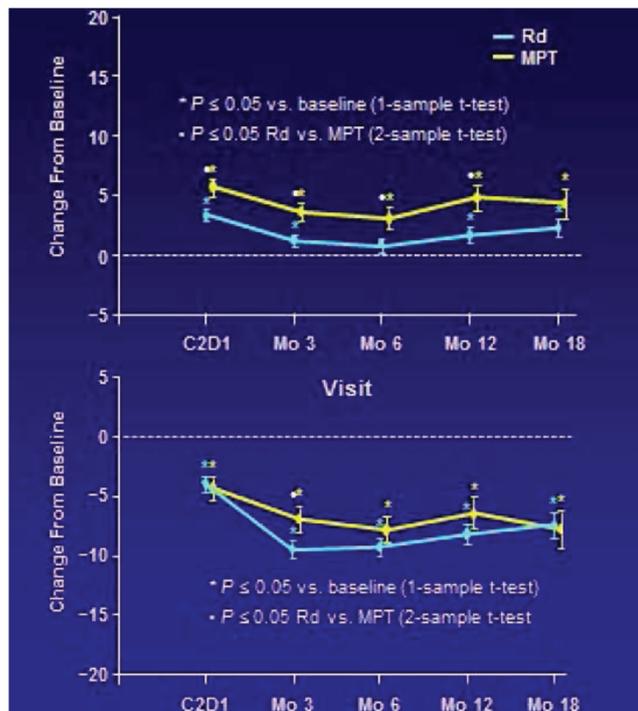


Figure 34 Résultats du questionnaire EORTC QLQ-MY20 [101]

## vii. Conclusion et discussion

L'étude clinique FIRST (MM-020) est la plus grande étude de phase III, randomisée, multicentrique jamais réalisée dans le MM (n = 1623).

L'étude FIRST est très robuste, les caractéristiques des patients sont similaires à la population de vraie vie et la PFS 2 a été évaluée. De plus, le comparateur utilisé, l'association MPT, a été validé par l'IFM, et est considéré comme moderne et pertinent au regard du comparateur MP choisi dans les autres études de 1<sup>ère</sup> ligne.

Comparé au protocole MPT, le protocole Rd jusqu'à progression a montré une amélioration significative de la PFS et de l'OS, et a été supérieur pour les autres critères d'efficacité :

- Taux de réponse globale
- Temps jusqu'à progression
- Durée de la réponse
- Temps jusqu'à l'échec
- Temps jusqu'au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne
- Tolérance

Le profil de sécurité de Rd jusqu'à progression est gérable, les effets indésirables observés étaient attendus. L'incidence des cancers secondaires a été faible et comparable au sein des 3 bras. Aussi, une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie a été observée dans tous les groupes de traitement.

Les résultats de l'étude FIRST ont permis l'obtention d'AMM de Revlimid® pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe, aux Etats-Unis, en Europe et dans le reste du monde.

Les patients de l'étude étaient comparables aux patients de vie réelle :

- Age médian de 73 ans et 35% étaient âgés de plus de 75 ans
- Environ 40% avaient un stade ISS III

La faible incidence des seconds cancers est cohérente avec les rapports suggérant que le risque accru de cancer secondaire chez les patients traités par lénalidomide peut être lié à l'utilisation antérieure ou simultanée de melphalan.

#### IV. Place de Revlimid® en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients inéligibles à une greffe

##### a. AMM

En 2014, Celgene a soumis une nouvelle indication à l'EMA pour le lénalidomide pour le traitement des patients adultes nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe de CSH [45].

Cette demande est basée sur les résultats de 2 études de phase III, randomisées et multicentriques : l'étude MM-015 évaluant Revlimid® en combinaison avec le melphalan et la prednisone suivi d'une monothérapie d'entretien par Revlimid® (MPR-R) et l'étude FIRST (MM-020) évaluant le lénalidomide en association avec la dexaméthasone faible dose (Rd).

Le 19 février 2015, Revlimid® a obtenu une extension d'indication pour le traitement du MM non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe :

- Lénalidomide administré en association avec la dexaméthasone. L'AMM n'a retenu que le schéma posologique du groupe Rd avec une administration du lénalidomide en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie.
- Lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone suivi d'un traitement par le lénalidomide.

##### b. Place dans la stratégie thérapeutique selon la Commission de la Transparence

Suite à l'obtention de l'AMM, une première évaluation de l'extension d'indication avait été effectuée en janvier 2016 par la Commission de la Transparence. A l'issue de celle-ci, la Commission de la Transparence lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie à base de thalidomide (protocole MPT). Cette analyse tenait compte des résultats de l'analyse principale de l'étude MM-020 après un suivi médian de 37 mois. Suite à cette analyse, le laboratoire a souhaité retirer sa demande [100].

La dernière analyse, publiée le 25 janvier 2017, repose sur l'actualisation des données de l'étude MM-020 et notamment les résultats de l'analyse finale de la survie globale après un suivi médian de 67 mois [100].

Pour cette seconde évaluation, le laboratoire n'a pas sollicité de remboursement du schéma posologique associant Revlimid® au melphalan et à la prednisone suivi d'une monothérapie d'entretien par Revlimid® (MPR-R) (étude MM-015). Cette demande est justifiée par les limites de l'étude MM-015 qui rend le schéma MPR-R inapproprié (groupe comparateur MP obsolète depuis 2008 et augmentation de la survenue de seconds cancers primitifs) [100].

Ainsi, selon la Commission de la Transparence, « Revlimid®, en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un MM non préalablement traités et non éligibles à la greffe. » La Commission de la Transparence précise également que « en l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du bortézomib n'est pas connue. Dans ce contexte et d'après avis d'experts français, le choix de l'utilisation du protocole Rd ou du protocole MPV pourrait se faire en fonction du profil de tolérance des patients. » [100].

La détermination du niveau de SMR de Revlimid® repose sur le fait que le MM soit une affection grave qui engage le pronostic vital, qu'il s'agit d'un traitement spécifique du MM à visée curative, que le rapport efficacité/ effets indésirables est important dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie et qu'il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes non éligibles à une greffe [100].

« Compte tenu de tous ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par Revlimid® dans l'extension d'indication « traitement du MM non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe » est :

- Important dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie
- Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre de son administration en association avec le melphalan et la prednisone suivie d'une monothérapie d'entretien » [100].

Concernant l'ASMR, « compte tenu du gain de 4,3 mois en survie sans progression (médiane de 25,5 mois versus 21,2 mois) avec un impact sur la survie globale (médiane de 59,1 mois versus 49,1 mois) avec l'association Revlimid® + dexaméthasone jusqu'à progression par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide), la Commission considère que Revlimid®, en association avec la dexaméthasone jusqu'à progression, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un MM non préalablement traités et non éligibles à la greffe » [100].

Ce niveau d'ASMR est accordé à moins de 3% des produits évalués et démontre le progrès apporté par Revlimid® par rapport à la prise en charge existante.

Enfin, la population cible de Revlimid® dans cette extension peut être estimée en France à 2 650 à 2 825 patients par an [100].

### c. En pratique

Maintenant que nous avons passé en revue les résultats de l'étude FIRST et compris les recommandations de la Commission de la Transparence, nous allons démontrer, à travers l'interprétation des résultats de l'étude MM-020 et d'autres

analyses, que d'un point de vue pratique, l'apport de Revlimid® dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non éligibles à une greffe, est important.

Premièrement, le MM est une maladie incurable qui nécessite un contrôle en continu. Pour cela, Revlimid® est aujourd'hui le seul traitement disponible pour les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe pouvant être prescrit jusqu'à progression de la maladie pour assurer une maîtrise prolongée de la maladie.

Aussi, de par les caractéristiques des patients inclus dans l'essai FIRST très proches de celles des patients de « vraie vie », les résultats positifs que nous avons détaillés précédemment, et ceux que nous verrons ci-dessous, pourront être superposés à ceux que les médecins sont susceptibles d'observer dans leur pratique [64].

Tout d'abord, grâce à ses données de survie sans progression et de survie globale, Revlimid® représente une véritable avancée pour les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à une greffe :

- Les résultats de PFS à 4 ans montrent que 1 patient sur 3 recevant Rd jusqu'à progression n'a pas progressé après 4 ans de traitement. Rd jusqu'à progression a plus que doublé le taux de PFS à 4 ans versus Rd 18 et MPT [64].
- Rd jusqu'à progression induit un bénéfice de PFS particulièrement prononcé chez les patients bénéficiant d'une bonne réponse : PFS médiane de 50,9 mois (soit plus de 4 ans) pour les patients en très bonne réponse partielle (TBRP) et plus (versus 26 mois pour la population totale de l'étude) [102].
- Les patients traités par Rd jusqu'à progression ont vu leur survie globale améliorée de 10 mois en moyenne à 5 ans vs MPT [100].

Les patients « fit », avec une fonction rénale normale et à risque cytogénétique standard tirent les meilleurs bénéfices de Rd jusqu'à progression en termes de PFS et d'OS [103].

Néanmoins, des bénéfices ont également été démontrés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ainsi que chez les patients les plus âgés (de plus de 75 ans). Ces patients peuvent en effet avoir recours à des adaptations de dose qui permettent d'optimiser la tolérance et l'efficacité du traitement [64] [103] [104].

Par ailleurs les résultats du temps jusqu'à l'instauration d'un 2<sup>nd</sup> traitement (TTNT) montrent que le protocole Rd jusqu'à progression retarde le délai médian de l'initiation d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de plus de 10 mois vs MPT. De plus, la différence entre le temps jusqu'à progression (TTP) et le TTNT permet de calculer une fenêtre thérapeutique de 6,6 mois. Celle-ci laisse donc le temps au patient de « souffler » entre les 2 thérapies [64].

Concernant la réponse au traitement, le protocole Rd jusqu'à progression induit des réponses rapides et un contrôle de la maladie soutenu. Les patients qui obtiennent des réponses de bonne qualité (TBRP et plus) tirent un bénéfice clinique particulièrement prononcé de Rd jusqu'à progression : durée de réponse de 49 mois, soit plus de 4 ans [102].

Pour terminer sur l'apport de Rd en termes d'efficacité, une récente méta-analyse comparant 5 essais cliniques a montré que le protocole Rd jusqu'à progression de la maladie est plus efficace que MPV chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe, notamment en termes de survie globale [105].

D'un point de vue confort pour le patient, Rd est une option thérapeutique par voie orale permettant une prise ambulatoire et favorisant la qualité de vie des patients. Ces derniers ne sont en effet pas contraints de se rendre à l'hôpital régulièrement pour la prise du traitement. Cela est particulièrement intéressant pour les patients autonomes et qui habitent loin du centre.

Concernant la tolérance, l'association Rd, sans melphalan, diminue la toxicité neurologique ou hématologique cumulative à long terme. De plus, cette option sans agent alkylant préserve la fonction médullaire et permettra au patient de bénéficier pleinement des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne.

L'incidence des cancers secondaires primitifs invasifs a été similaire entre les bras Rd et MPT et les cancers secondaires hématologiques ont été moins fréquents. L'incidence des cancers secondaires n'est donc pas augmentée avec le traitement par Revlimid®, ni par son utilisation jusqu'à progression de la maladie [64].

Le profil de sécurité de Rd jusqu'à progression est cohérent au sein des sous-groupes de patients insuffisantes rénaux et des patients âgés [64] [103] [72].

Enfin, grâce au recul et à l'expérience de 10 ans à travers son utilisation en rechute, le profil de tolérance de Revlimid® est connu et encadré par des moyens spécifiques.

## Conclusion

La prise en charge du MM a beaucoup évolué depuis les années 2000. Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, les nouvelles thérapeutiques disponibles et à venir ne cessent d'améliorer la survie des patients.

Depuis sa 1<sup>ère</sup> AMM en 2007 pour la prise en charge des patients en rechute, Revlimid® est devenu le traitement standard du MM dans cette indication. Plus récemment, notamment au cours de l'étude MM-020 (FIRST), Revlimid® a également démontré ses bénéfices (versus le standard MPT) chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe. Cet essai, ayant inclus 1623 patients répartis dans 3 bras dont 25% dans des centres français, est la plus grande étude d'enregistrement dans le MM.

Comme nous l'avons montré, grâce à cette étude FIRST, Revlimid® en association avec la dexaméthasone (Rd) jusqu'à progression a notamment démontré un gain de 4,3 mois en survie sans progression avec un impact sur la survie globale par rapport au protocole MPT. Après l'obtention de l'AMM en 2015, ces résultats ont permis l'attribution d'un SMR important et d'une ASMR modérée (niveau III) par la Commission de la Transparence. De ses nombreux bénéfices cliniques à son administration par voie orale, nous avons également montré tout l'intérêt de Revlimid® chez ces patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe.

Dorénavant les prescripteurs pourront choisir de prescrire Rd, MPV voire MPT pour leurs patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe en fonction du profil de leur patient (âge, autonomie, comorbidité, tolérance etc...).

Par ailleurs, au-delà de son utilisation en bithérapie (Rd), Revlimid® est également étudié dans de nombreux essais en association avec de nouvelles molécules très prometteuses telles que carfilzomib et daratumumab. C'est le cas des études en rechute ASPIRE et POLLUX qui démontrent que l'association KRd (Carfilzomib-Revlimid®-Dexaméthasone) est supérieure à Rd et que DRd (Daratumumab-Revlimid®-Dexaméthasone) est supérieur à Rd. Ainsi, Revlimid®-dexaméthasone tend à devenir l'association « backbone » dans la prise en charge du MM.

## Bibliographie

- [1] SFH, "Abrégé connaissance et pratique", Elsevier-Masson, 2014.
- [2] INCa HAS, "Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Myélome Multiple", 2010.
- [3] IFM coordonné par Philippe Moreau, *Le myélome multiple*.: John Libbey Eurotext, 2009.
- [4] G SEBAHOUN, *Hématologie clinique et biologique 2ème édition*.: Arnette, 2005.
- [5] Arcagy.org/infocancer/localisations/cancersdusang/myelomemultiple/maladie/l'épidémiologie.
- [6] Mailandosky S. et al., "Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma.", 2010.
- [7] INCa, "Les cancers en France - édition 2014",.
- [8] INVs, "Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012",.
- [9] INVs, "Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 - Myélome multiple et maladie immunoproliférative",.
- [10] INCa. e-cancer. [Online]. [www.lesdonnees.e-cancer.fr/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html](http://www.lesdonnees.e-cancer.fr/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html)
- [11] INCa, "Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux.", 2010.
- [12] A Palumbo et al, "IMWG recommendations for the management of MM in patients ineligible for standard high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation", *Leukemia*, vol. 1, no. 15, 2009.
- [13] San Miguel et al., "Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003) : a randomised, open-label, phase 3 trial", 2013.
- [14] Brenner H. et al, "Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma," 2008.
- [15] SK Kumar et al, "Continued improvement in survival in multiple myeloma : changes in early mortality and outcomes in older patients," 2014.
- [16] Pulte D et al, "Improvement in survival of older adults with multiple myeloma : results of an updated period analysis of SEER data," 2011.
- [17] Invs, "Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007," 2013.
- [18] KA AULT, HM RS Hillman, "En pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement", *Hématologie*, 2007.
- [19] Tricot G, *Hematology : basic principles and practice*.: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- [20] Roodman GD, "Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma," 2002.
- [21] Reske T et al, "Mechanism of action of immunomodulatory agents in multiple myeloma".
- [22] Palumbo A, "Multiple Myeloma," 2011.
- [23] Shey S. et al, "Pomalidomide therapy for myeloma," 2011.
- [24] Davies F et al, "Lenalidomide mode of action : linking bench and clinical findings," 2010.
- [25] Varet B, *Le livre de l'interne - hématologie (2ème édition)*.: Flammarion, 2007.
- [26] Rajkumar et al, "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma," 2014.
- [27] Dimopoulos MA et al, "IMWG consensus statement and recommendations regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of MM," 2009.
- [28] Meleotis A et al, "Role of magnetic resonance imaging in management of patients with multiple myeloma : a consensus statement," 2015.

- [29] Harousseau JL & Dreyling M, "ESMO clinical practice Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up," 2010.
- [30] Sonneveld P et al, "Treatment of multiple myeloma with high risk cytogenetics : a consensus of the international myeloma working group," vol. 127, no. 24, 2016.
- [31] Palumbo A et al., "International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation," 2014.
- [32] Coppola A, "Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders ," 2011.
- [33] Mailankody et al., "Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS)," 2011.
- [34] Thomas A et al., "Second malignancies after multiple myeloma : from 1960s to 2010s," 2012.
- [35] NCCN, "Guidelines Insights. Multiple Myeloma. Version 3," 2016.
- [36] Durie BGM et al., "International uniform response criteria for multiple myeloma," *Leukemia*, 2006.
- [37] Shaji Kumar, "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma ," *Lancet*, no. e328-46, 2016.
- [38] Rajkumar V. et al., "Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials : report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel," *Blood*, no. 117(18):4691-4695, 2011.
- [39] "RCP Alk eran,".
- [40] San Miguel JF et al., "Can multiple myeloma become a curable disease ?," *Haematologica*, no. 96(9):1246-48, 2011.
- [41] "RCP Levact,".
- [42] "RCP Caelyx,".
- [43] et al. M CAVO, ""IMWG consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem-cell transplantation", " *Blood*, 2011.
- [44] RCP Thalidomide.
- [45] RCP Revlimid.
- [46] RCP Imnovid,
- [47] RCP Velcade,
- [48] RCP Kyprolis,
- [49] RCP Ninlaro,
- [50] RCP Empliciti.
- [51] RCP Darzalex,
- [52] RCP Farydak,
- [53] Moreau P et al., "Multiple Myeloma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, no. 0:1-11, 2017.
- [54] SFH, "Fiche d'information patient. Le my elome multiple.," 2009.
- [55] Attal M et al., "Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma," *NEJM*, no. 349:2495-502, 2003.
- [56] SFH, "R f rentiel ," 2009.
- [57] IFM, "Recommandations sujets jeunes," 2012.

- [58] Roussel M. et al., "Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma : a phase II study by the IFM ," *J Clin Oncol*, 2013.
- [59] Ludwig H et al., "IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma ," *Blood*, 2012.
- [60] Attal M et al., "Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for Myeloma," *NEJM*, no. 376:1311-20, 2017.
- [61] Palumbo A. et al., "Shifts in the therapeutic paradigm for patients newly diagnosed with multiple myeloma : maintenance therapy and overall survival," *Clin Cancer Res*, no. 17(6):1253-63, 2011.
- [62] Poitou M et al., "Serum concentrations of Dickkopf-1 protein are increased in patients with multiple myeloma and reduced after autologous stem cell transplantation ," *Int J cancer*, no. 119:1728-31, 2006.
- [63] Palumbo A et al., "Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma," *NEJM*, no. 366:1759-1769, 2012.
- [64] Benboubker L et al., "Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma ," *NEJM*, no. 371(10):906-17, 2014.
- [65] INCa, "Recommandations de l'INCa sur le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer," 2008.
- [66] Palumbo A et al., "IMWG recommandations for the management of MM in patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation ," *Leukemia*, 2009.
- [67] Franks ME et al., "Thalidomide," *Lancet*, no. 363:1802-11, 2004.
- [68] Bartlett JB et al., "The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents," *Nat Rev Cancer*, no. 4:314-22, 2004.
- [69] Singhal S et al., "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma," *NEJM*, no. 18;341:1565-1571, 1999.
- [70] Kumar S et al., "Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma," *Eur J Cancer*, no. 42:1612-1622, 2006.
- [71] Palumbo A et al., "Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma," *Cancer*, no. 1;104:1428-1433, 2005.
- [72] Hulin C et al., "Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma," *J Clin Oncol*, no. 1;27:3664-3670, 2009.
- [73] Facon T et al., "Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trial," *Lancet*, no. 6;370:1209-1218, 2007.
- [74] Waage A et al., "Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma," *Blood*, no. 2;116:1405-1412, 2010.
- [75] Quach H et al., "Mechanism of action of immunomodulatory drug (IMiDs) in multiple myeloma," *Leukemia*, no. 24(1):22-32, 2010.
- [76] Celgene, "Monographie de Revlimid," 2017.
- [77] Gandhi AK et al., "Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function," *Curr Cancer Drug Targets*, no. 10:155-67, 2010.
- [78] Lopez-Girona A et al., "Lenalidomide downregulates the cell survival factor, interferon regulatory factor-4, providing a potential mechanistic link for predicting response," *Br J Haematol*, no. 154:325-36, 2011.

- [79] Mitsiades N et al., "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications," *Blood*, no. 99:4525-30, 2002.
- [80] Pratt G, "Molecular aspects of multiple myeloma," *Mol Pathol*, no. 55:273-83, 2002.
- [81] Fonseca R et al., "International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma : spotlight review," *Leukemia*, no. 23:2210-21, 2009.
- [82] Verhelle D et al., "Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells," *Cancer Res*, no. 67:746-55, 2007.
- [83] Jourdan M et al., "Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells," *Eur Cytokine Netw*, no. 10:65-70, 1999.
- [84] Gupta D et al., "Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications," *Leukemia*, no. 15:1950-61, 2001.
- [85] Epstein J et al., "Consequences of interactions between the bone marrow stroma and myeloma," *Hematol J*, no. 4:310-4, 2003.
- [86] Hideshima T et al., "The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications," *Oncogene*, no. 20:4519-27, 2001.
- [87] Corral LG et al., "Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha," *J Immunol*, no. 163:380-6, 1999.
- [88] Davies F et al., "Lenalidomide mode of action : linking bench and clinical findings," *Blood Reviews*, no. S13-S19, 2010.
- [89] Hideshima T et al., "Advances in biology of multiple myeloma : clinical applications," *Blood*, no. 104:607-18, 2004.
- [90] Bernal M et al., "Changes in activating and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells," *Hum Immunol*, no. 70:854-7, 2009.
- [91] Raab MS et al., "Multiple myeloma," *Lancet*, no. 374:324-39, 2009.
- [92] Cook G et al., "Immune regulation in multiple myeloma : the host-tumor conflict," *Blood Rev*, no. 13:151-62, 1999.
- [93] Schafer PH et al., "Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs," *J Pharm Exp Ther*, no. 305:1222-32, 2003.
- [94] Chang DH et al., "Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide : therapeutic implications," *Blood*, no. 108:618-21, 2006.
- [95] Hayashi T et al., "Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application," *Br J Haematol*, no. 128:192-203, 2005.
- [96] Gorgun G et al., "Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma," *Blood*, no. 116:3227-37, 2010.
- [97] Dimopoulos MA et al., "Long-term follow-up on overall survival from MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma," *Leukemia*, no. 21:2147-2152, 2009.
- [98] HAS, "Avis de CT de Revlimid - 10 octobre 2007,".
- [99] HAS, "Avis de CT Revlimid - 6 juin 2012,".
- [100] HAS, "Avis de CT Revlimid - 25 janvier 2017,".

- [101] Delforge M et al., "Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial : lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone , thalidomide ," *Haematologica*, no. 100:826-33, 2015.
- [102] Bahlis NJ et al., "Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial," *Leukemia*, 2017.
- [103] Dimopoulos MA et al., "Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma," *Haematologica*, no. 101(3):363-70, 2016.
- [104] Hulin C. et al., "Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized phase III FIRST trial ," *Journal of Clinical Oncology*, no. 34:3609-3617, 2016.
- [105] Weisel K et al., "A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation," *Leuk Lymphoma*, no. 58(1):153-161, 2017.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Lagasse - B.P. 83 - 59008 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.84  
http://pharmacie.univ-lille2.fr



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : MONT Lucie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 / 10 / 2017 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : De Pour

Prénom : Anabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22/08/2017

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22/8/17

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
[Signature]  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : Dupont**  
**Prénom : Lucie**

**Titre de la thèse :**

**Traitement du myélome multiple en 1ère ligne chez les patients non éligibles à une greffe : quelle est la place de Revlimid® ?**

**Mots-clés :**

**Myélome multiple – Revlimid – Développement clinique – Traitements du myélome multiple – Thalidomide - Immunomodulateur**

---

**Résumé :**

Revlimid®, analogue du thalidomide, a été développé pour le traitement du myélome multiple. Suite au bénéfice clinique démontré chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute, plusieurs essais ont été conduits avec Revlimid® chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce type de patients est plus difficile à traiter du fait de l'âge et des comorbidités souvent associées, qui induisent une mauvaise tolérance aux chimiothérapies de forte dose. Les standards de traitement actuels pour ces patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une greffe sont les protocoles associant Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) ou Melphalan-Prednisone-Velcade® (MPV). L'étude MM-020 (FIRST) a récemment démontré que l'association Revlimid®-dexaméthasone (Rd) jusqu'à progression de la maladie permettait de prolonger significativement la survie sans progression ainsi que la survie globale (par rapport à MPT) des patients nouvellement atteints et non éligibles à une greffe. Grâce à ces résultats, Revlimid® a obtenu, en 2015, une nouvelle indication en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe. Tandis que la supériorité de Rd par rapport au protocole MPT a été prouvée suite aux résultats de l'étude FIRST, la place de Revlimid® par rapport à Velcade® ne peut pas être établie du fait de l'absence de données comparatives. Selon les recommandations de la Commission de la Transparence, le choix de l'utilisation du protocole Rd ou du protocole MPV pourrait se faire selon le profil de tolérance des patients.

---

**Membres du jury :**

**Président : M. Thierry Dine, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille**

**Assesseur : Mme Dupont Annabelle, PU-PH, Faculté de Pharmacie de Lille**

**Membre extérieur : M. Philippe Péchon, Responsable Accès au Marché, Celgene**