

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 22 juillet 2026

Par M KWIHANGANA Richard

Les CAR-T cells dans le myélome multiple : de la prescription à l'impact sur la qualité de vie des patients

Membres du jury :

Présidente :	Mme DEMARET Julie, Maître de conférences des Universités Praticien Hospitalier - CHU de Lille
Directrice de thèse :	Mme POULAIN Stéphanie Pharmacien Biologiste Professeur des universités Praticien Hospitalier – CHU de Lille
Membre extérieur :	Mme GINIAUX Hélène, ARC coordinatrice, Maladies du sang - CHU de Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/94

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/94

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85

Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Versio n	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/202 0	Création
2.0		02/01/202 2	Mise à jour
2.1		21/06/202 2	Mise à jour
2.2		01/02/202 4	Mise à jour
2.3		15/11/202 4	Mise à jour
2.4		18/02/202 5	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Stéphanie Poulain d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre aide, vos conseils et le temps que vous avez consacré à la correction de ce travail. Vos remarques m'ont permis de l'améliorer et d'avancer tout au long de sa réalisation.

Je remercie également Madame Demaret d'avoir accepté de faire partie du jury, ainsi que de diriger et présider cette thèse. Merci d'avoir pris le temps d'évaluer mon travail et de participer à cette étape importante de mon parcours.

Je tiens aussi à remercier Hélène d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour ton accompagnement durant la fin de mes études et pour tous les moments passés au sein du service des maladies du sang, qui m'ont beaucoup apporté.

Je souhaite remercier ma famille pour son soutien tout au long de mes études. Merci de m'avoir encouragé, aidé et permis d'arriver jusqu'à cette étape. Je remercie tout particulièrement ma mère pour sa présence, sa patience et son soutien. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré et pour m'avoir toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même.

Je remercie également mes amis pour leur soutien tout au long de ce parcours. Merci pour vos encouragements, votre présence et votre aide dans les moments plus difficiles. Votre soutien a beaucoup compté pour moi.

Enfin, je remercie tous mes camarades de promotion. Merci pour tous les moments passés ensemble en cours, en travaux dirigés et en travaux pratiques. Merci pour votre entraide, votre bonne humeur et tous les souvenirs que nous avons partagés au cours de ces années.

Table des matières

Remerciements	13
Liste des figures	17
Table des abréviations	19
Introduction	20
I. Le myélome multiple	21
1. Généralité	21
1.1. Qu'est-ce que le myélome multiple ?	21
1.2. Épidémiologie	22
1.3. Physiopathologie	22
2. Traitements conventionnels et stratégie thérapeutique	25
2.1. Chimiothérapies	25
2.2. Autogreffe de cellule souche (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)	26
2.3. Immunothérapies	27
3. Approches de prise en charge	32
3.1. Patients âgés ou non éligibles à une intensification thérapeutique	33
3.2. Patients nouvellement diagnostiqués éligibles à une intensification thérapeutique	33
3.3. Prise en charge des patients en rechute ou réfractaires (R/R MM)	34
4. Limites des traitements conventionnels	36
II. Les CAR-T cells dans le myélome multiple	38
1. Fonctionnement des CAR-T cells	38
1.1. Qu'est-ce qu'un CAR-T cell ?	38
1.2. Les différentes étapes de la thérapie par CAR-T	39
2. Diversité des antigènes cibles et stratégie de ciblage dans le Myélome Multiple	41
2.1. Le BCMA (B-cell Maturation Antigen) : La cible fondamentale des CAR-T de première génération	42
2.2. La diversification des cibles : réponse biologique à l'échappement antigénique	43
3. Données cliniques et la place dans la stratégie thérapeutique	44
3.1. Résultats cliniques	44
3.2. La place de CARVYKTI et d'ABECMA dans la stratégie thérapeutique	46
4. La prescription des CAR-T : Un arbitrage complexe entre bénéfice, sécurité et contrainte logistiques.	48
4.1. Le bénéfice attendu : le cadre réglementaire et l'évaluation du gain thérapeutique	48

4.2.	<i>La sécurité de la prescription : une stratégie d'anticipation pour préserver la qualité de vie</i>	50
4.3.	<i>La logistique : Le défi du "Timing" et de la maladie galopante</i>	51
III.	Impact des CAR-T cells sur le parcours de soins	52
1.	Hospitalisation	52
1.1.	<i>De la répétition à l'intervention unique</i>	52
1.2.	<i>Une rupture dans l'organisation des soins hospitaliers</i>	53
2.	Le suivi ambulatoire	54
3.	Le virage ambulatoire du CARVYKTI	55
IV.	Impact sur le quotidien du patient	57
1.	La rupture avec la chronicité : L'intervalle sans traitement (IST)	57
1.1.	<i>L'Intervalle sans traitement (IST) : une définition mouvante selon le stade de la maladie</i>	57
1.2.	<i>Les CAR-T cells : un changement de paradigme pour la restauration de l'IST</i>	59
2.	De la contrainte médicale à la liberté retrouvée : une rupture du quotidien	59
3.	La surveillance « Invisible »	61
V.	Conséquences sur la qualité de vie	62
1.	L'autonomie	62
1.1.	<i>L'autonomie retrouvée : une réalité à double vitesse</i>	62
1.2.	<i>La restauration de l'autonomie physique : le socle de la rémission</i>	62
1.3.	<i>Le "poids" du passé thérapeutique : un frein à la récupération</i>	63
1.4.	<i>Le handicap cognitif : la limite de l'autonomie mentale</i>	64
1.5.	<i>Le fardeau de l'aidant : une liberté sous haute tension</i>	64
2.	Activité sociale et professionnelle	65
2.1.	<i>La cinétique de récupération : un gain de temps de vie normalisé</i>	65
3.	Impact psychologique	66
3.1.	<i>La trajectoire émotionnelle : du choc au soulagement</i>	66
3.2.	<i>La gestion de l'incertitude : l'effet « montagnes russes »</i>	67
3.3.	<i>Les points de vigilance : le reliquat des 20 %</i>	68
VI.	Perception globale du traitement par les patients	68
1.	L'efficacité perçue : au-delà du chiffre, une reconquête du vivant	68
1.1.	<i>L'efficacité comme restauration de l'intégrité physique</i>	69
1.2.	<i>L'efficacité par « l'absence » : la libération du temps</i>	69
1.3.	<i>La valeur de la « parenthèse enchantée » : l'efficacité malgré l'échec</i>	70

2.	Les zones d'ombre de la rémission : entre vulnérabilité biologique, séquelles fonctionnelles et charge mentale.....	72
2.1.	<i>La gestion de l'immunodépression : sécuriser l'autonomie sans restreindre la vie sociale..</i>	73
2.2.	<i>Un risque persistant au cœur d'un paradoxe.....</i>	73
2.3.	<i>De l'interdiction médicale à la gestion autonome du risque</i>	73
2.4.	<i>Maintenir la "vie normale" malgré la vulnérabilité.....</i>	74
2.5.	<i>La morbidité psychologique : vivre avec l'incertitude</i>	75
2.6.	<i>Vivre sans traitement : une liberté psychologiquement fragile.....</i>	75
2.7.	<i>Une anxiété persistante malgré la rémission</i>	76
2.8.	<i>Une identité de patient inachevée.....</i>	76
2.9.	<i>Le poids des séquelles à long terme</i>	76
2.10.	<i>Implications pour l'organisation des soins</i>	76
VII.	Discussion : Vers l'émergence d'un nouveau paradigme de l'accompagnement infirmier	78
1.	De la toxicité clinique à la charge mentale : un transfert de morbidité.....	78
2.	L'IPA au cœur du continuum : mettre en lumière un rôle majeur	78
3.	La synergie IRC / IPA : une collaboration horizontale indispensable	79
VIII.	Conclusion.....	80
IX.	Bibliographie	81

Liste des figures

Figure 1:Schéma général de l'hématopoïèse[6]	21
Figure 2: La physiopathologie du myélome multiple [14].	23
Figure 3: Physiopathologie de la maladie osseuse induite par le MM [15]	24
Figure 4: Schéma récupératif des complications du MM [21].....	25
Figure 5: Le mécanisme d'action des iMiDs dans le MM [43]	28
Figure 6: Mécanisme d'action de la Teclistamab[69]	31
Figure 7:Stratégie thérapeutique pour les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué (NDMM) éligibles à une autogreffe de cellules souches (auto-HSCT) [75]	34
Figure 8:Options de traitement de deuxième ligne pour les patients atteints de myélome multiple ayant reçu en première ligne une thérapie à base de VRd ou de daratumumab [75]	35
Figure 9:Représentation des CAR-T cells [103]	38
Figure 10: Structure du Chimeric antigen receptor (CAR) [104].....	39
Figure 11: Les procédures de la thérapie de CAR-T cell [106].....	40
Figure 12: Schéma général des cibles actuelles et potentielles des CAR-T cells dans le MM [107].....	41
Figure 13: La carte du parcours du patient prétendant à l'administration de Cilta-cel en ambulatoire[151].....	56
Figure 14:Évaluations principales de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) au premier jour (J1) et au douzième mois (M12) après le traitement par ide-cel [164]	72

Liste des Tableaux

Tableau 1: les différents stades de la maladie[72]	32
--	----

Table des abréviations

ASCT : Autologous stem cell transplant

BCMA : B-Cell Maturation Antigen

BiTes: Bispecific T-cell Engager

CAR : Chimeric antigen receptor

CR: Complete response

CRAB : Calcium, Rein, Anémie, Bone

CRS : Cytokine release syndrome

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ETP :
éducation thérapeutique

FCRH5: Fc Receptor-Like 5

GPRC5D : G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

ICANS : Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

Ig : Immunoglobuline

IMIDS : Immune-Mediated Inflammatory Diseases

IPA : Infirmier en pratique avancé

IRC : Infirmier de recherche clinique

IST : Intervalle sans traitement

MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM : Myélome multiple

MRD: Minimal Residual Diseases

QLQ-C30: Quality of life questionnaire-core 30

QLQ-M20 : EORTC Multiple Myeloma Module

QVLS : Qualité de Vie Liée à la Santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes au sein de la moelle osseuse. Cette expansion tumorale altère l'hématopoïèse normale ce qui peut entraîner une insuffisance médullaire. Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline monoclonale ainsi qu'un excès de chaînes légères libres. Ces dernières, excrétées dans les urines (protéines de Bence Jones), peuvent provoquer une atteinte rénale. L'ensemble est responsable de manifestations cliniques typiques : douleurs osseuses, infections, hypercalcémie, fatigue et cytopénie.

Bien que le myélome multiple reste incurable, les traitements ont considérablement évolué ces 20 dernières années, permettant un meilleur contrôle de la maladie et une amélioration de la survie et de la qualité de vie. Toutefois, ces bénéfices sont limités par des rechutes fréquentes et l'apparition de résistances thérapeutiques [1].

Historiquement, la prise en charge reposait sur la chimiothérapie conventionnelle et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, efficaces mais associées à une toxicité importante et sans éradication durable du clone tumoral [2].

Dans ce contexte, les thérapies innovantes dans le domaine des immunothérapies, notamment les cellules CAR-T, ont émergé comme une avancée majeure en ciblant spécifiquement les cellules myélomateuses, offrant de nouvelles perspectives aux patients en impasse thérapeutique [3].

L'objectif de ce travail est d'examiner la place des CAR-T cells anti-BCMA dans la prise en charge du myélome multiple, en analysant leur efficacité, leurs effets indésirables et leur impact global sur la qualité de vie des patients. L'intérêt de ce travail repose sur l'arrivée récente des CAR-T cells dans le traitement du myélome multiple et sur la nécessité de mieux comprendre leur impact sur les patients au-delà des résultats cliniques.

I. Le myélome multiple

1. Généralité

1.1. Qu'est-ce que le myélome multiple ?

L'hématopoïèse est le processus par lequel les cellules sanguines sont produites à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) situées principalement dans la moelle osseuse (figure 1). Ces cellules se différencient en deux grandes lignées, myéloïde et lymphoïde, puis poursuivent leur maturation pour donner naissance aux globules rouges, aux globules blancs et aux plaquettes. Parmi les cellules issues de la lignée lymphoïde, les lymphocytes B peuvent se différencier en plasmocytes, cellules spécialisées dans la production d'anticorps aussi appelé immunoglobulines (Ig). Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale anormale de plasmocytes au sein de la moelle osseuse, avec une infiltration médullaire $\geq 10\%$. [4],[5],[6].

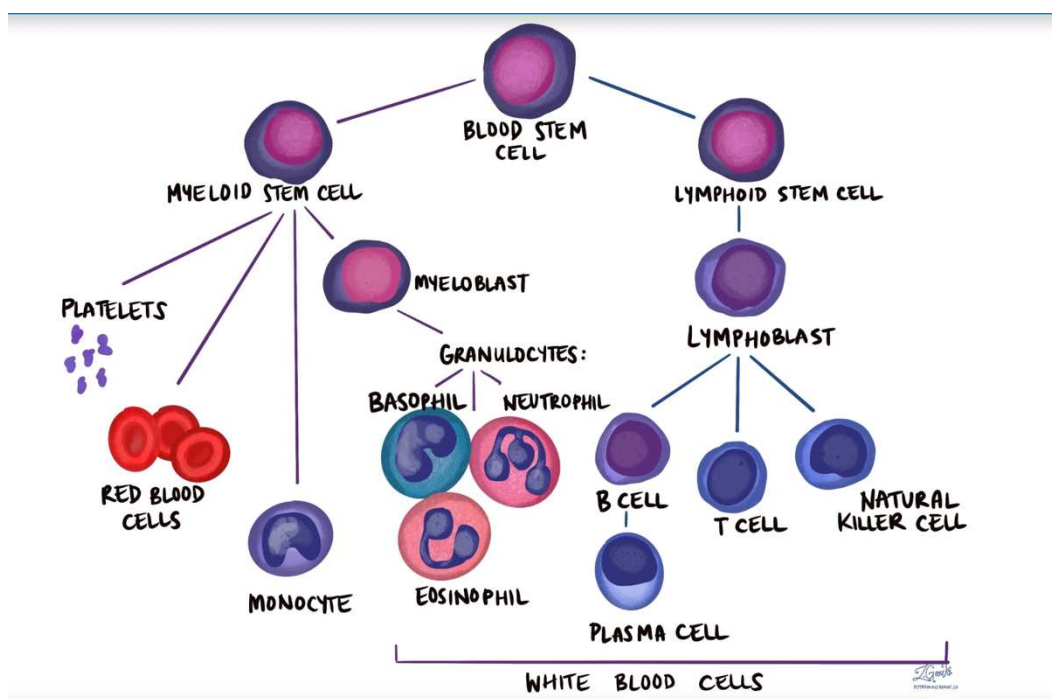


Figure 1:Schéma général de l'hématopoïèse[6]

Ces plasmocytes produisent une immunoglobuline (Ig) monoclonale, détectable dans le sérum. Lorsque cette immunoglobuline se dégrade et donne des chaînes légères libres, celles-ci peuvent être retrouvées dans les urines et sont alors appelées protéines de Bence Jones [4].

1.2. Épidémiologie

Le myélome multiple représente environ 10 % des hémopathies malignes de l'adulte et constitue la deuxième hémopathie la plus fréquente après les lymphomes[7].

En France, le myélome multiple touche principalement les personnes âgées, avec une incidence d'environ 5 000 nouveaux cas chaque année. L'âge médian au diagnostic est d'environ 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes, bien que quelques cas soient observés chez des patients de moins de 40 ans. Le taux d'incidence ajusté à l'âge est estimé entre 4 et 6 pour 100 000 habitants par an. Sur le plan ethnique, les données internationales suggèrent que cette maladie est plus fréquente chez les populations d'origine africaine que chez les populations caucasiennes. Ce contexte épidémiologique, combiné au vieillissement progressif de la population, souligne l'importance du myélome multiple comme enjeu de santé publique en France [8],[9].

1.3. Physiopathologie

Le myélome multiple résulte d'un processus d'oncogenèse en plusieurs étapes impliquant des plasmocytes. Les anomalies génétiques précoces comprennent principalement des translocations du locus IgH (14q32) impliquant différents oncogènes, ainsi que des hyperdiploïdies, correspondant le plus souvent à des trisomies de chromosomes impairs, souvent associées à une délétion du chromosome 13 (13q14), conférant un avantage de survie au clone (stade MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)) (figure 2). La progression vers une forme symptomatique repose sur l'acquisition d'anomalies secondaires, notamment des mutations activatrices des gènes *RAS* (*KRAS*, *NRAS*), des altérations de *TP53* et des

réarrangements de *MYC*, favorisant la prolifération, l'instabilité génétique et la résistance à l'apoptose. Ce processus est également soutenu par les interactions avec le microenvironnement médullaire, en particulier via la sécrétion de cytokines comme l'IL-6 et l'angiogénèse, contribuant à la survie et à l'expansion tumorale [10],[11],[12],[13],[14].

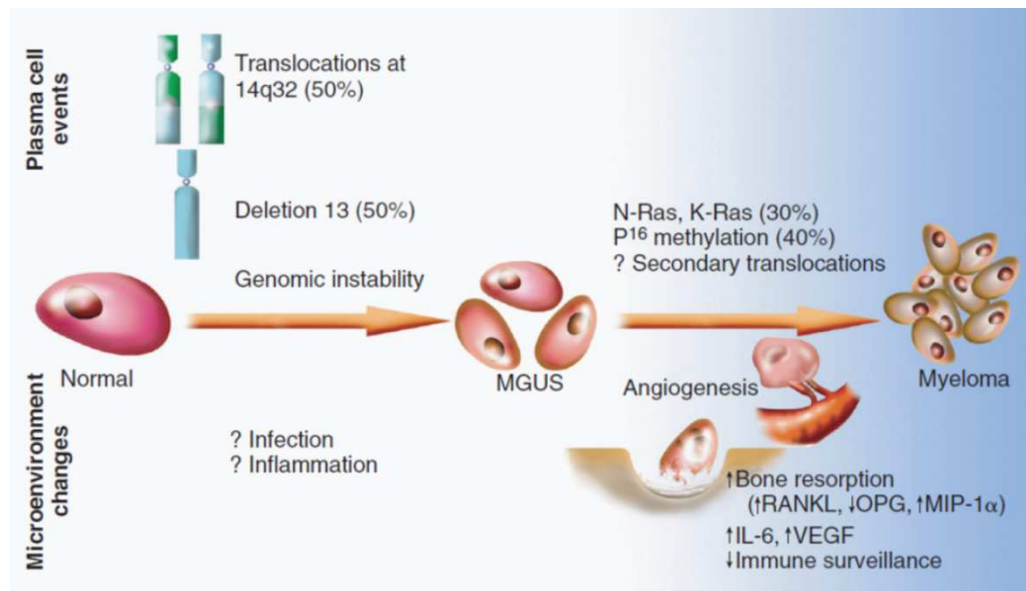


Figure 2: La physiopathologie du myélome multiple [14].

La maladie osseuse implique plusieurs mécanismes, qui peuvent être analysées selon plusieurs étapes (figure 3). La première étape correspond à la stimulation des ostéoclastes par les cellules myélomateuses via différents médiateurs (RANKL, interleukines, $TNF\alpha$, M-CSF), entraînant une augmentation de la résorption osseuse. La deuxième étape correspond à une inhibition des ostéoblastes par des facteurs tels que DKK-1, SFRP ou l'activine A, conduisant à une diminution de la formation osseuse et à un déséquilibre du remodelage osseux. Les étapes 3 et 4 correspondent à des interactions entre le microenvironnement médullaire et les cellules du remodelage osseux, favorisant la survie des cellules tumorales, pouvant induire un état de dormance et contribuant à la persistance du clone [15].

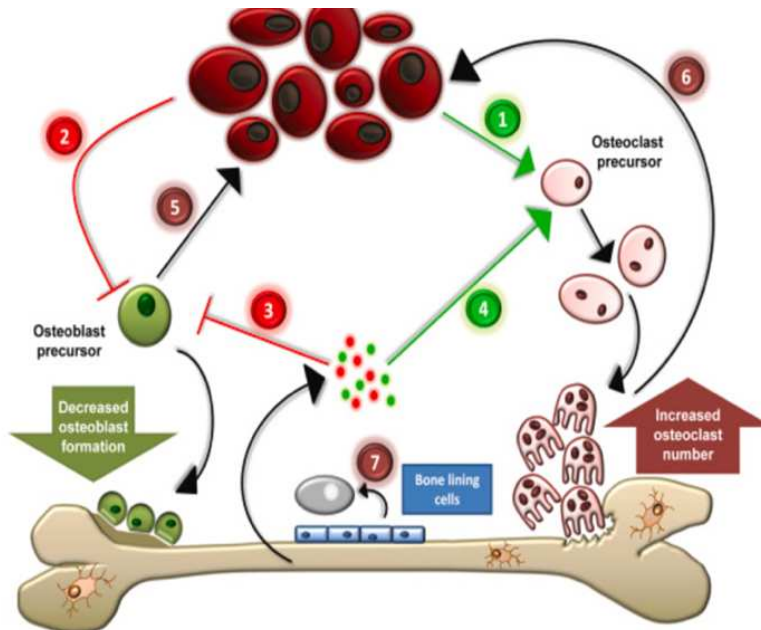


Figure 3: Physiopathologie de la maladie osseuse induite par le MM [15]

Dans le myélome multiple, plusieurs mécanismes interconnectés participent simultanément aux complications immunitaires, hématologiques et rénales. L'excès de chaînes légères monoclonales produit par les plasmocytes tumoraux est filtré par les reins. Leur accumulation au niveau des tubules rénaux entraîne la formation de dépôts responsables d'une néphropathie, susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale. Cette atteinte est souvent aggravée par des phénomènes associés tels que l'hypercalcémie, l'élévation de l'uricémie ou la présence d'amylose AL correspondant au dépôt tissulaire de chaînes légères monoclonales [16]. Ainsi, un nombre conséquent de patients présente déjà une dégradation de la fonction rénale au moment du diagnostic [17], [18].

Parallèlement, la production d'une immunoglobuline monoclonale, qu'il s'agisse d'une IgG, d'une IgA ou de chaînes légères libres, entraîne un déficit de l'immunité humorale. Ce phénomène s'explique par le remplacement des plasmocytes normaux par un clone malin qui produit un seul type d'anticorps, au détriment des autres immunoglobulines protectrices polyclonale. De ce fait, l'hypogammaglobulinémie augmente la susceptibilité accrue aux infections. Dans certains cas, l'immunoglobuline monoclonale peut interagir avec différentes composantes de l'hémostase, notamment le facteur VIII, le facteur von Willebrand ou encore le fibrinogène, contribuant à des anomalies thrombotiques ou hémorragiques [19],[20].

Au final, le myélome multiple se manifeste par un ensemble de complications résultant de la prolifération plasmocytaire et de la production d'immunoglobulines monoclonales. Les principales atteintes comprennent l'hypercalcémie, l'atteinte rénale, l'anémie et les lésions osseuses, responsables respectivement de troubles métaboliques, d'insuffisance rénale, de fatigue et de douleurs avec risque de fractures. À ces manifestations s'ajoutent des infections récurrentes liées à l'immunodépression, des troubles de l'hémostase et une hyperviscosité sanguine pouvant entraîner des signes neurologiques (figure 4). Des complications plus sévères, telles qu'une compression médullaire, peuvent également survenir, ainsi que des signes généraux comme une altération de l'état général ou une fièvre [21],[22],[23],[24].

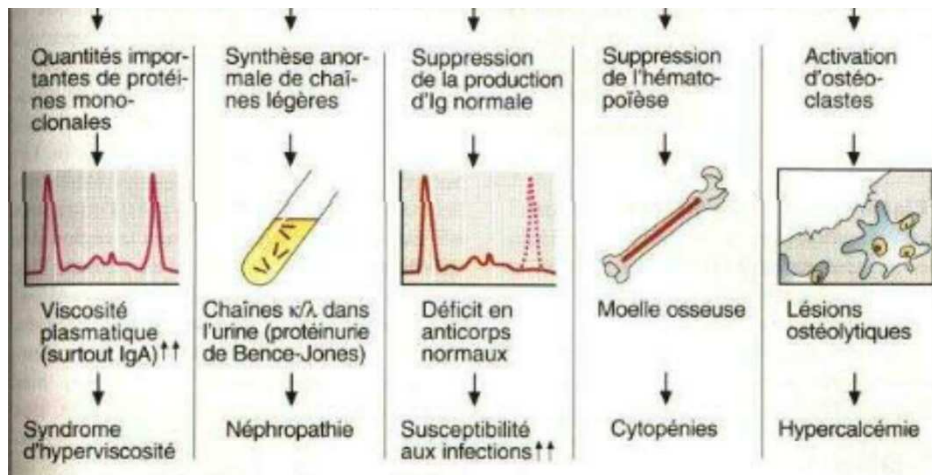


Figure 4: Schéma récapitulatif des complications du MM [21]

2. Traitements conventionnels et stratégie thérapeutique

2.1. Chimiothérapies

Le traitement du myélome multiple a considérablement évolué au cours des dernières décennies. Initialement fondé sur la chimiothérapie conventionnelle, notamment l'association mélphalan-prednisone, il s'est progressivement diversifié au fil du temps.

Le mélphalan, aussi appelé *phénylalanine moutarde* ou *L-sarcolysine*, est un agent alkylant bifonctionnel appartenant à la famille des moutardes azotées. En se

liant à l'ADN, il provoque des pontages entre les brins, entraînant l'arrêt de la division cellulaire et la mort des cellules tumorales. Ce médicament a été utilisé dans diverses hémopathies et cancers solides, notamment le myélome multiple et le cancer de l'ovaire [25],[26].

La prednisone, un glucocorticoïde de synthèse, était souvent associée au méphalan pour potentialiser son efficacité. Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, elle contribuait à réduire la prolifération des plasmocytes malins [27]. Cependant, en raison d'une puissance moindre, elle a progressivement été remplacée par la dexaméthasone, dont l'effet pharmacologique est estimé six à dix fois supérieur [28].

Un autre agent, le cyclophosphamide, a ensuite été introduit en complément ou en substitution du méphalan. Ce médicament, également un agent alkylant, se distingue par le fait qu'il est administré sous forme de prodrogue. Son activation dépend des enzymes hépatiques du cytochrome P450, qui le transforment en 4-hydroxycyclophosphamide, métabolite actif exerçant une action cytotoxique sur les cellules cancéreuses [29].

2.2. Autogreffe de cellule souche (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT)

L'ASCT s'est imposée comme une stratégie thérapeutique de référence chez les patients éligibles [30]. Elle est principalement indiquée chez les patients jeunes (moins de 65-70 ans) et en bonne condition physique, car elle améliore la survie sans progression et la survie globale par rapport aux traitements standards [31].

L'objectif est de maximiser la réduction tumorale tout en permettant une récupération rapide de l'hématopoïèse [32]. Malgré l'émergence de nouvelles molécules, l'autogreffe reste une option thérapeutique clé [33],[34] en particulier pour les patients jeunes et en bonne condition physique. Elle est souvent intégrée dans un traitement séquentiel, combinée à des agents immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome et des anticorps monoclonaux pour optimiser les résultats cliniques [35].

L'ASCT repose sur un protocole séquentiel pour optimiser le pronostic des patients atteints de myélome multiple éligibles. Le succès de cette approche commence par la phase d'induction [36], dont l'objectif est d'obtenir la réponse la plus profonde possible à l'aide d'une trithérapie moderne (incluant un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur) [37], car une réponse précoce est synonyme d'une meilleure survie [38]. Le cœur du traitement implique une chimiothérapie de conditionnement (principalement du mélphalan à haute dose) visant l'élimination des cellules cancéreuses, immédiatement suivie par la réinjection des propres cellules souches du patient (préalablement mobilisées et collectées par aphérèse [39]) pour restaurer la fonction médullaire [40].

2.3. Immunothérapies

2.3.1. Les Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs (IMiDs), tels que la thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide, sont des agents clés dans le traitement du myélome multiple. Concernant la thalidomide, elle a été commercialisée à la fin des années 1950 comme sédatif, et a été retirée du marché en 1961 après avoir causé de graves malformations congénitales, événement qui a marqué un tournant dans la mise en place des systèmes modernes de pharmacovigilance. Elle a toutefois été réintroduite dans les années 1990 sous conditions strictes, notamment pour le traitement du myélome multiple, en raison de son efficacité malgré un risque tératogène toujours présent [41].

Sur le plan mécanistique, les immunomodulateurs exercent des actions multiples et complémentaires contre le myélome multiple. Ils inhibent l'angiogenèse, modulant ainsi l'apport sanguin aux cellules tumorales, et activent la réponse immunitaire, notamment par l'activation des lymphocytes T. Parallèlement, ils contribuent à la réduction de l'inflammation via le blocage du TNF- α . Sur le plan moléculaire, leur interaction avec la protéine céréblon (CRBN) régule l'ubiquitination

et la dégradation de facteurs de transcription essentiels tels qu'IKZF1 et IKZF3, limitant la prolifération des plasmocytes malins et renforçant la réponse antitumorale (Figure 5) [42],[43],[44].

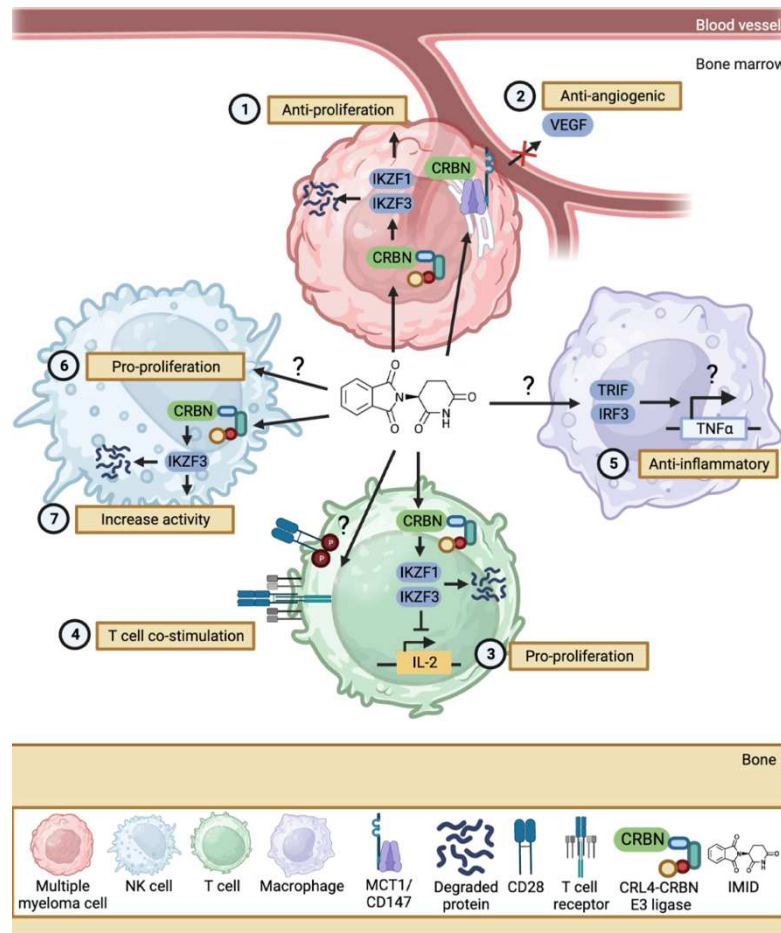


Figure 5: Le mécanisme d'action des iMiDs dans le MM [43]

L'arrivée du lénalidomide a renforcé cette stratégie thérapeutique en améliorant le profil de tolérance par rapport à la thalidomide, notamment en limitant les effets sédatifs et neurotoxiques, tout en facilitant le traitement grâce à son administration orale [45]. Il est ainsi devenu une pierre angulaire des schémas modernes, notamment en association avec la dexaméthasone, les inhibiteurs du protéasome ou les anticorps monoclonaux [46]. La pomalidomide, développée ensuite pour les formes plus avancées ou résistantes, a permis de prolonger la réponse chez des patients en échec des autres iMiDs, confirmant l'importance de cette classe dans les approches séquentielles du myélome multiple [47].

2.3.2. Les inhibiteurs du protéasome

Les inhibiteurs du protéasome constituent une classe thérapeutique majeure ayant profondément transformé la prise en charge du MM. Leur intégration dans des schémas combinatoires est désormais centrale pour optimiser la réponse clinique et la survie des patients.

Le bortézomib, pionnier de cette classe, fonctionne par une inhibition réversible du protéasome 26S. Ce blocage perturbe l'élimination des protéines intracellulaires, ce qui engendre des effets cytotoxiques. Son mécanisme d'action est complexe, impliquant notamment l'interférence avec la voie NF- κ B et la modulation des signaux entre les cellules myélomateuses et la moelle osseuse. Il est également important de souligner que, chez les patients répondeurs, le traitement apporte des améliorations substantielles de la qualité de vie, notamment par une réduction des douleurs et une perception globale de bien-être physique accrue [48],[49],[50].

Le carfilzomib représente une avancée de seconde génération, caractérisé par une action d'inhibition irréversible. Cette molécule cible sélectivement l'activité chymotrypsine-like des protéasomes, agissant efficacement sur les deux formes (constitutive et immunoforme) et offrant ainsi un potentiel accru dans divers contextes cliniques [51],[52].

Enfin, l'ixazomib a marqué une étape importante en devenant le premier inhibiteur du protéasome à être disponible sous une forme orale. Cette innovation simplifie considérablement la logistique du traitement, réduisant les contraintes d'administration en milieu hospitalier au profit d'une gestion plus aisée à domicile. Son développement a également visé une meilleure tolérance, notamment en diminuant la fréquence des effets secondaires neurologiques observés avec les agents précédents [53],[54].

2.3.3. Les anticorps monoclonaux/bispécifiques

L'avènement des anticorps ciblant des antigènes spécifiques des cellules myélomateuses, tels que CD38, BCMA, SLAMF7 ou plus récemment GPRC5D, introduits à partir du milieu des années 2010 [55], a profondément transformé le traitement du myélome multiple. Cette approche inclut les anticorps monoclonaux et bispécifiques, ouvrant la voie à des immunothérapies plus avancées, telles que les cellules CAR-T, et modifiant progressivement le parcours de soins des patients. Ces anticorps ne sont généralement pas utilisés en monothérapie, leur efficacité reposant sur des associations avec d'autres agents, constituant des trithérapies ou quadrithérapies adaptées aux besoins cliniques [56].

Parmi les premières molécules développées figure l'élotuzumab, un anticorps humanisé IgG1 dirigé contre la protéine SLAMF7 (CS1), fortement exprimée à la surface des plasmocytes myélomateux et des cellules NK. Son activité repose sur la stimulation des cellules NK et sur la facilitation de l'élimination des cellules tumorales via la cytotoxicité dépendante des anticorps [57], [58]. Bien que son utilisation clinique soit aujourd'hui moins fréquente que celle d'anticorps anti-CD38 comme le daratumumab ou l'isatuximab, l'élotuzumab conserve un rôle en ligne ultérieure, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de référence [59].

Le daratumumab, anticorps monoclonal humain IgG1κ ciblant CD38, illustre l'efficacité des thérapies ciblées modernes. CD38 étant fortement exprimée par les cellules myélomateuses, son blocage permet de déclencher plusieurs mécanismes de destruction tumorale, incluant la cytotoxicité médiée par les anticorps, la phagocytose et l'apoptose directe [60]. Depuis son autorisation initiale en 2015–2016 pour les formes en rechute ou réfractaires [61],[62], le daratumumab s'est largement intégré aux schémas thérapeutiques standards, notamment en association avec le lénalidomide/dexaméthasone ou le bortézomib/dexaméthasone, améliorant à la fois la profondeur de réponse, la survie sans progression et la qualité de vie des patients [63].

L'isatuximab, également dirigé contre CD38, partage globalement le même mécanisme d'action que le daratumumab en ciblant spécifiquement les plasmocytes malins, illustrant le rôle central des immunothérapies dans le myélome multiple. Il se distingue toutefois par la reconnaissance d'un épitope différent de CD38 et par sa capacité à induire une apoptose directe des cellules tumorales, sans dépendance aux cellules effectrices immunitaires. Par ailleurs, son profil fonctionnel diffère également par une activation plus limitée du complément, pouvant influencer son efficacité et sa tolérance [64],[65],[66],[67].

Les avancées récentes ont également conduit au développement d'anticorps bispécifiques, caractérisés par leur capacité à reconnaître simultanément un antigène tumoral et une cible immunitaire, permettant ainsi de rapprocher et d'activer spécifiquement les lymphocytes T contre les cellules myélomateuses [68].

Le teclistamab, premier représentant de cette classe, se lie à la fois au CD3 des lymphocytes T et au BCMA (B-cell maturation antigen), antigène surexprimé à la surface des plasmocytes malins. Cette double fixation permet de rapprocher les lymphocytes T des cellules tumorales, entraînant leur activation. Celle-ci s'accompagne de la libération de cytokines et de molécules cytotoxiques telles que la perforine et les granzymes, responsables de la destruction spécifique des cellules de myélome (figure 6)[69],[70].

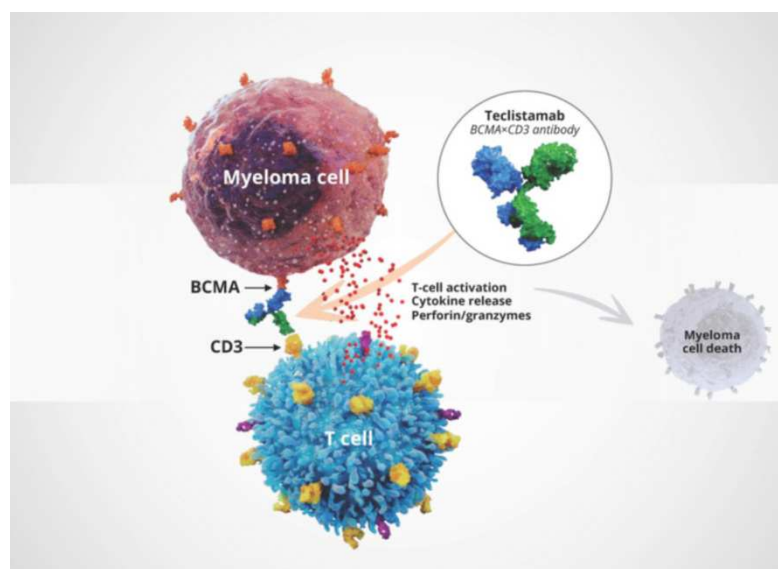


Figure 6: Mécanisme d'action de la Teclistamab[69]

Le deuxième agent développé est le talquetamab. Ce bispécifique de nouvelle génération cible simultanément CD3 sur les lymphocytes T et GPRC5D (G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D), antigène exprimé sélectivement sur les plasmocytes myélomateux. Ce mécanisme, indépendant des cibles conventionnelles, permet de mobiliser le système immunitaire pour éliminer les cellules tumorales, même après l'échec de thérapies de pointe. Son administration sous-cutanée et sa tolérance favorable en font une alternative pratique et rapide d'utilisation, en complément ou en remplacement des CAR-T complexes sur le plan logistique [71].

Ainsi, l'évolution des anticorps monoclonaux vers les bispécifiques illustre le passage progressif d'une approche ciblée classique vers des immunothérapies de précision, offrant aux patients un arsenal thérapeutique de plus en plus efficace, adaptable et tolérable.

3. Approches de prise en charge

La prise en charge du myélome multiple repose sur une distinction essentielle entre les différents stades de la maladie. Comme illustré dans le tableau 1, la progression du MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) vers le myélome multiple asymptomatique (SMM) puis vers le myélome multiple actif permet de distinguer les situations nécessitant un traitement.

Tableau 1: les différents stades de la maladie [72]

MGUS	Immunoglobuline monoclonale détectée mais <30g/L si IgG et plasmocytose médullaire <10%	Pas de symptômes (critères CRAB)
Myélome multiple asymptomatique ou indolent	Immunoglobuline monoclonale détectée >30g/L et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10%	Pas de symptômes (ni critères CRAB, ni critères de malignité)
Myélome multiple symptomatique	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et ou les urines et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10%	Symptômes: – au moins 1 critère CRAB – et/ou 1 critère SLiM CRAB

Ainsi, seules les formes actives, correspondant au myélome multiple symptomatique, justifient l'instauration d'une prise en charge thérapeutique, contrairement aux stades précoces qui relèvent d'une surveillance [72],[73].

Les critères SLiM sont les nouveaux critères introduits en 2014 par l'International Myeloma Working Group afin de compléter les critères CRAB et d'identifier un myélome actif avant l'apparition de lésions d'organes. Ils comprennent : S (Sixty) correspondant à une plasmocytose médullaire $\geq 60\%$, Li (Light chains) correspondant à un ratio des chaînes légères libres ≥ 100 avec une chaîne impliquée ≥ 100 mg/L, et M (MRI) correspondant à la présence d'au moins deux lésions focales à l'IRM [74].

3.1. Patients âgés ou non éligibles à une intensification thérapeutique

Chez les patients nouvellement diagnostiqués mais non candidats à une chimiothérapie à haute dose ni à l'autogreffe, la prise en charge repose sur des associations adaptées au profil clinique. Les combinaisons validées incluent notamment daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone (Dara-VMP), daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone (Dara-Rd) et bortezomib, lénalidomide dexaméthasone (VRd). Lorsque ces schémas ne sont pas envisageables en raison de contre-indications ou de fragilité, les régimes lénalidomide-dexaméthasone (Rd) ou Bortezomib, Melphalan, prednisone (VMP) constituent des alternatives efficaces.

3.2. Patients nouvellement diagnostiqués éligibles à une intensification thérapeutique

Chez les patients récemment diagnostiqués et présentant un profil favorable à une intensification, typiquement des sujets jeunes, en bon état général et sans comorbidités majeures, la stratégie thérapeutique standard repose sur une approche séquentielle combinant (figure 7) :

1. Un traitement d'induction, visant à réduire rapidement la masse tumorale
2. Une chimiothérapie à haute dose, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, constituant le traitement de consolidation de référence ;
3. Un entretien par lénalidomide, dont le rôle dans le maintien de la réponse et l'amélioration de la survie sans progression est bien établi

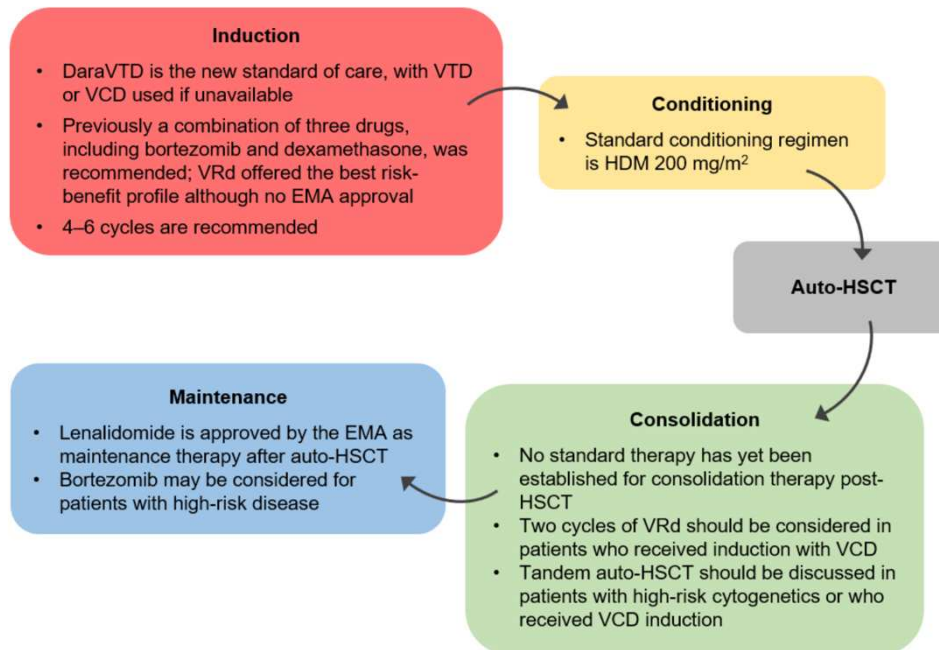


Figure 7: Stratégie thérapeutique pour les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué (NDMM) éligibles à une autogreffe de cellules souches (auto-HSCT) [75]

3.3. Prise en charge des patients en rechute ou réfractaires (R/R MM)

Chez les patients ayant reçu une seule ligne de traitement, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées en situation de rechute (figure 8) :

Lorsque cette première ligne consistait en une autogreffe initiale suivie d'un traitement d'entretien par lénalidomide, et que la rémission initiale a été prolongée (≥ 36 mois), une seconde autogreffe peut être discutée.

Chez les patients traités en première ligne par un schéma à base de bortézomib, sans exposition préalable au lénalidomide ni à un anticorps anti-CD38 tel que le daratumumab, la deuxième ligne repose sur l'association lénalidomide–dexaméthasone, pouvant être combinée à un agent ciblé tel que le daratumumab, le carfilzomib, l'ixazomib ou l'élotuzumab. En cas de patient réfractaire au lénalidomide, plusieurs alternatives thérapeutiques sont disponibles, notamment les associations pomalidomide–bortézomib–dexaméthasone (PVd), daratumumab–carfilzomib–dexaméthasone (DKd), isatuximab–carfilzomib–dexaméthasone (Isa-Kd) ou selinexor–bortézomib–dexaméthasone (SVd). Enfin, l'association venetoclax–bortézomib–dexaméthasone est réservée aux patients porteurs de la translocation t(11;14) et sensibles aux inhibiteurs du protéasome.

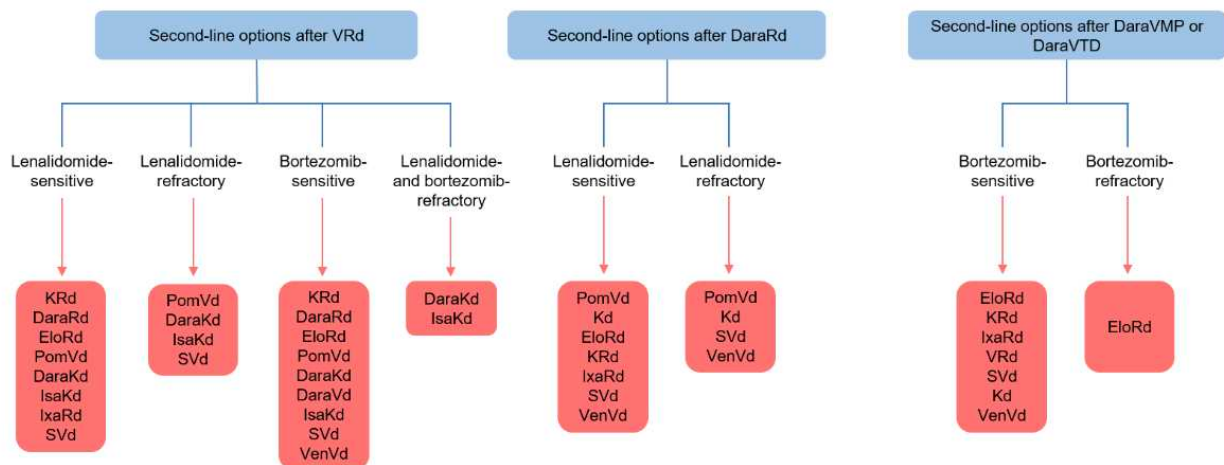


Figure 8: Options de traitement de deuxième ligne pour les patients atteints de myélome multiple ayant reçu en première ligne une thérapie à base de VRd ou de daratumumab [75]

Abréviations : PVd = pomalidomide–bortézomib–dexaméthasone ; DKd = daratumumab–carfilzomib–dexaméthasone ; Isa-Kd = isatuximab–carfilzomib–dexaméthasone ; SVd = selinexor–bortézomib–dexaméthasone.

Chez les patients ayant déjà reçu au moins deux lignes thérapeutiques, la prise en charge devient plus complexe. Pour ceux exposés ou réfractaires au lénalidomide et au bortezomib, les associations recommandées incluent daratumumab + carfilzomib + dexaméthasone (Dara-Kd), isatuximab + pomalidomide + dexaméthasone (Isa-Pd), isatuximab + carfilzomib + dexaméthasone (Isa-Kd) et élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone (Elo-Pd). Depuis mars 2021, l'association daratumumab +

pomalidomide + dexaméthasone (Dara-Pd) est approuvée par la FDA. Comme pour les patients peu prétraités, venetoclax + Vd reste une option ciblée pour les sujets porteurs de t(11;14) et sensibles aux inhibiteurs du protéasome. Enfin, pour les patients réfractaires aux trois principales classes thérapeutiques, le traitement repose sur selinexor + dexaméthasone ou sur une monothérapie par belantamab mafodotin [75],[76],[77].

4. Limites des traitements conventionnels

Malgré les progrès réalisés, les traitements conventionnels du myélome multiple présentent des limites majeures qui expliquent l'essor de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le schéma historique mélfalan et prednisolone permettait des réponses initiales mais rarement complètes, avec une survie médiane limitée à 24–30 mois et un taux de réponse de 40 à 60 % [78]. Les tentatives d'optimisation n'ont pas permis de surmonter la résistance tumorale, responsable de rechutes quasi inéluctables, tandis que la toxicité médullaire, les complications gastro-intestinales, pulmonaires, rénales ou hépatiques, ainsi que le risque de néoplasies secondaires en limitaient l'usage [79],[80],[81].

Les corticoïdes comme la dexaméthasone et la prednisone, bien qu'indispensables à de nombreux protocoles, sont eux aussi restreints par une toxicité cumulative du sommeil et syndrome cushingoïde [82]. Le cyclophosphamide, largement utilisé, expose à une myélosuppression importante, une cystite hémorragique liée à l'acroléine, des toxicités pulmonaires, hépatiques, rénales et cardiaques, ainsi qu'à un risque accru de cancers secondaires [83],[84],[85],[86].

L'autogreffe de cellules souches demeure une étape thérapeutique efficace mais non curative. Elle nécessite une consolidation et un traitement de maintenance (souvent par lénalidomide) pour maintenir la réponse, la prévention des rechutes étant un enjeu majeur [87]. Le conditionnement par melphalan haute dose s'accompagne d'une toxicité aiguë significative (aplasie, mucites, complications digestives, fatigue

intense), parfois de défaillances d'organe, et ne prévient pas les rechutes à moyen et long terme, en particulier chez les patients à haut risque cytogénétique [88],[89],[90],[91],[92].

Parmi les traitements plus récents, les immunomodulateurs ont amélioré la prise en charge mais restent limités par leur tolérance. Le thalidomide est fortement contraint par la neuropathie, dose et durée dépendantes, ainsi que par les complications thromboemboliques [93]. Le lénalidomide induit plus fréquemment une myélosuppression et des infections, même si les neuropathies sont plus rares [75],[94]. La pomalidomide présente un profil plus favorable mais reste associée à une neutropénie de grade 3 et 4 plus fréquentes [95].

Les inhibiteurs du protéasome présentent également des toxicités spécifiques. Le bortezomib est fréquemment responsable de neuropathies et d'effets digestifs, pouvant compromettre la continuité du traitement [96]. Le carfilzomib, malgré une tolérance globale correcte, expose à des risques cardiaques et rénaux non négligeables [97]. L'ixazomib est généralement mieux toléré, avec une neuropathie souvent modérée et peu d'effets cardiovasculaires ou de cancers secondaires [98].

Les anticorps monoclonaux anti-CD38, tels que le daratumumab et l'isatuximab, ont représenté une avancée importante, mais restent associés à des risques infectieux accrus, à des réactions à la perfusion et à une hausse des événements de grade ≥ 3 , bien que globalement gérables [99],[100],[101].

Enfin, les anticorps bispécifiques comme le teclistamab (dirigé contre BCMA et CD3) et le talquetamab (ciblant CD3 et GPRC5D), ont démontré une efficacité notable, mais leur utilisation est largement limitée par des toxicités hématologiques, un risque élevé d'infections, l'hypogammaglobulinémie, le syndrome de libération des cytokines (CRS), ainsi que des effets cutanés ou neurocognitifs [102].

Ainsi, malgré des avancées successives, les traitements conventionnels n'empêchent pas la rechute ni l'apparition de résistances, ce qui souligne la nécessité de thérapies innovantes telles que les cellules CAR-T.

II. Les CAR-T cells dans le myélome multiple

1. Fonctionnement des CAR-T cells

1.1. Qu'est-ce qu'un CAR-T cell ?

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T modifiées sur le plan génétique afin de reconnaître et d'éliminer des cellules tumorales. Reprogrammés pour viser un antigène tumoral déterminé, ils exercent leur action de façon indépendante du système de Human Leukocyte Antigen (HLA). Cette architecture particulière associe la spécificité de ciblage d'un anticorps à la puissance cytotoxique d'un lymphocyte T (figure 9), permettant une attaque hautement ciblée des cellules malignes [103].

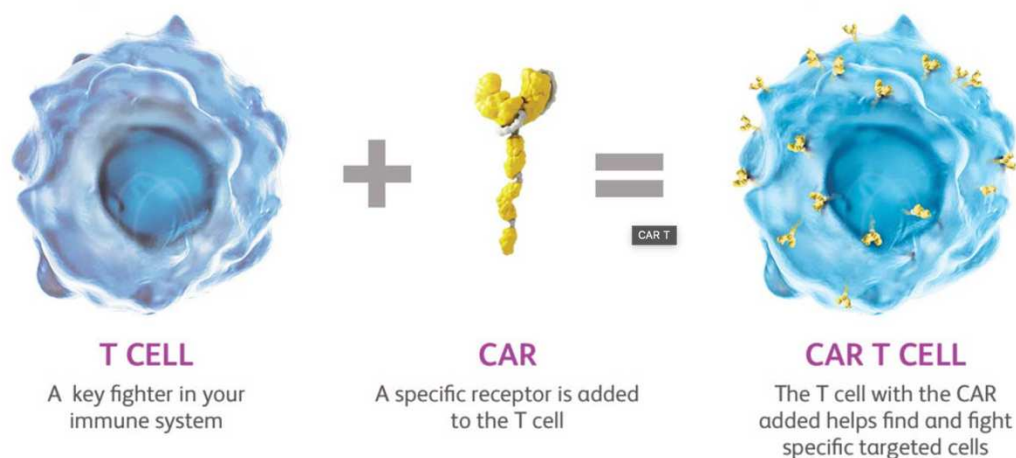


Figure 9: Représentation des CAR-T cells [103]

Les CAR-T cells combinent des lymphocytes T autologues et un récepteur antigénique chimérique (CAR). Ce dernier est un récepteur synthétique composé d'un domaine extracellulaire de reconnaissance constitué d'un fragment scFv issu d'anticorps monoclonaux ou généré à partir de banques humaines, puis relié à une partie intracellulaire intégrant le module de signalisation CD3 ζ (figure 10[104]), doté

de trois motifs ITAM, ainsi que différents domaines co-stimulateurs. Une fois l'antigène ciblé reconnu, cette structure permet d'activer directement le lymphocyte T, d'induire sa prolifération, de stimuler la sécrétion de cytokines et d'engager la destruction spécifique des cellules tumorales.

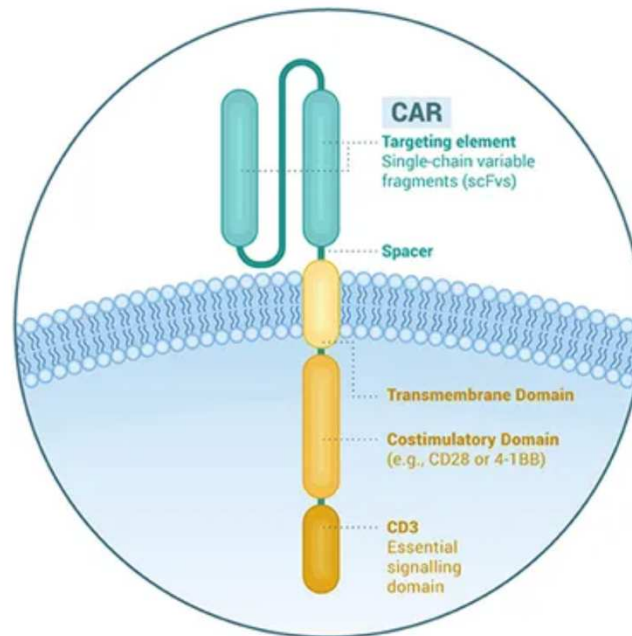


Figure 10: Structure du Chimeric antigen receptor (CAR) [104]

Le principe du ciblage repose sur la sélection d'un antigène caractéristique de la tumeur : celui-ci doit être présent en grande quantité sur les cellules malignes et pratiquement absent des tissus sains afin de limiter les effets indésirables [105].

1.2. Les différentes étapes de la thérapie par CAR-T

La thérapie par cellules CAR-T repose sur un parcours de soins structuré en plusieurs étapes (figure 11 [106]). Après une sélection rigoureuse du patient en réunion de concentration pluridisciplinaire, les lymphocytes T sont prélevés par leucaphérèse, c'est-à-dire une procédure permettant d'isoler les cellules sanguines nécessaires à la fabrication du traitement. Ces cellules sont ensuite modifiées afin d'exprimer un récepteur spécifique capable de reconnaître les cellules tumorales, puis amplifiées avant d'être réinjectées.

Pendant la période de fabrication, un traitement de transition (*bridging therapy*) peut être administré afin de contrôler la maladie. Quelques jours avant l'infusion, le patient reçoit une chimiothérapie de lymphodéplétion destinée à réduire les lymphocytes circulants et à favoriser l'expansion et l'efficacité des cellules CAR-T après leur administration.

L'infusion, réalisée en une seule fois par voie intraveineuse, marque le début d'une phase de surveillance rapprochée, centrée sur le dépistage des toxicités spécifiques, notamment inflammatoires et neurologiques. Le suivi se poursuit ensuite en ambulatoire afin d'évaluer la réponse au traitement et d'accompagner la récupération à long terme [106].

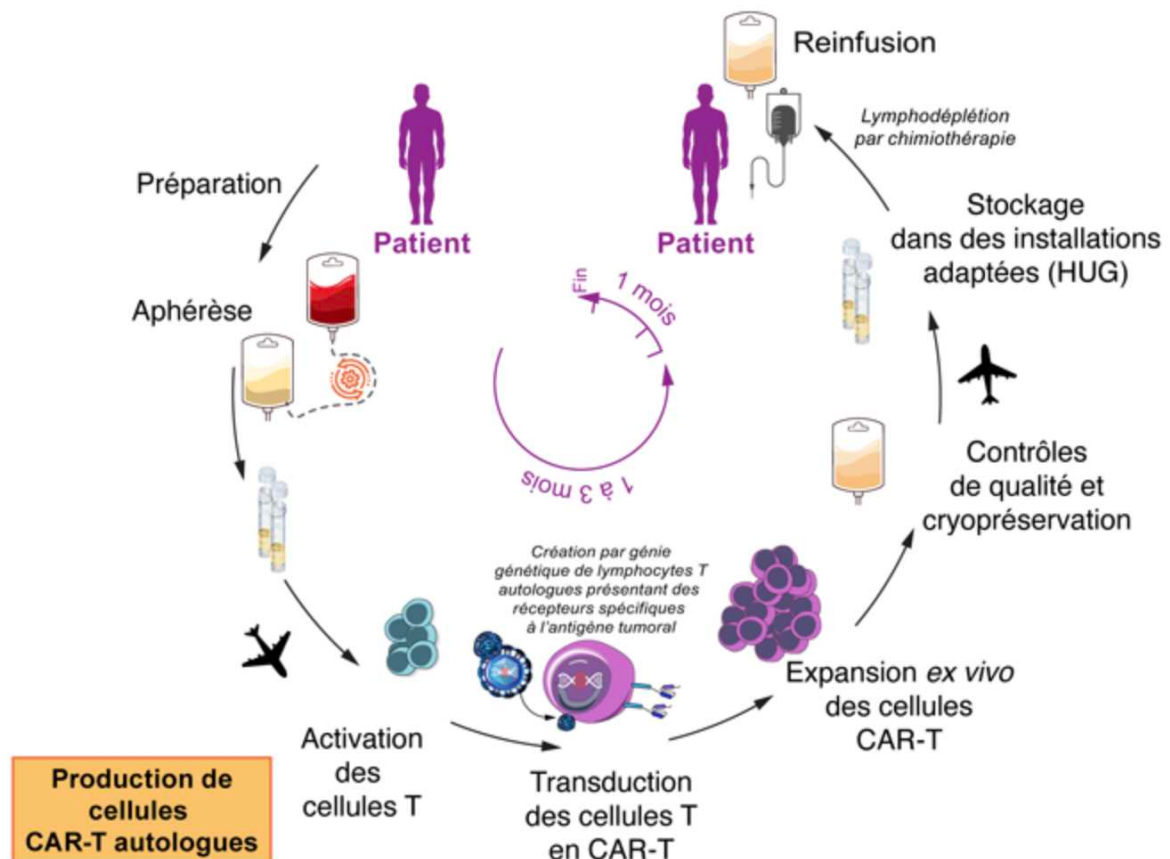


Figure 11: Les procédures de la thérapie de CAR-T cell [106]

2. Diversité des antigènes cibles et stratégie de ciblage dans le Myélome Multiple

Les CAR-T cells actuellement développées dans le myélome multiple reposent principalement sur le ciblage du BCMA (B-cell maturation antigen), antigène de référence à la surface des plasmocytes malins. Cette cible constitue aujourd'hui le standard pour les CAR-T. D'autres cibles sont en cours d'évaluation, notamment le GPRC5D, ainsi que plus rarement CD19 ou SLAMF7, principalement dans le cadre d'approches en développement ou de stratégies de rattrapage après échec des thérapies anti-BCMA [107],[108].

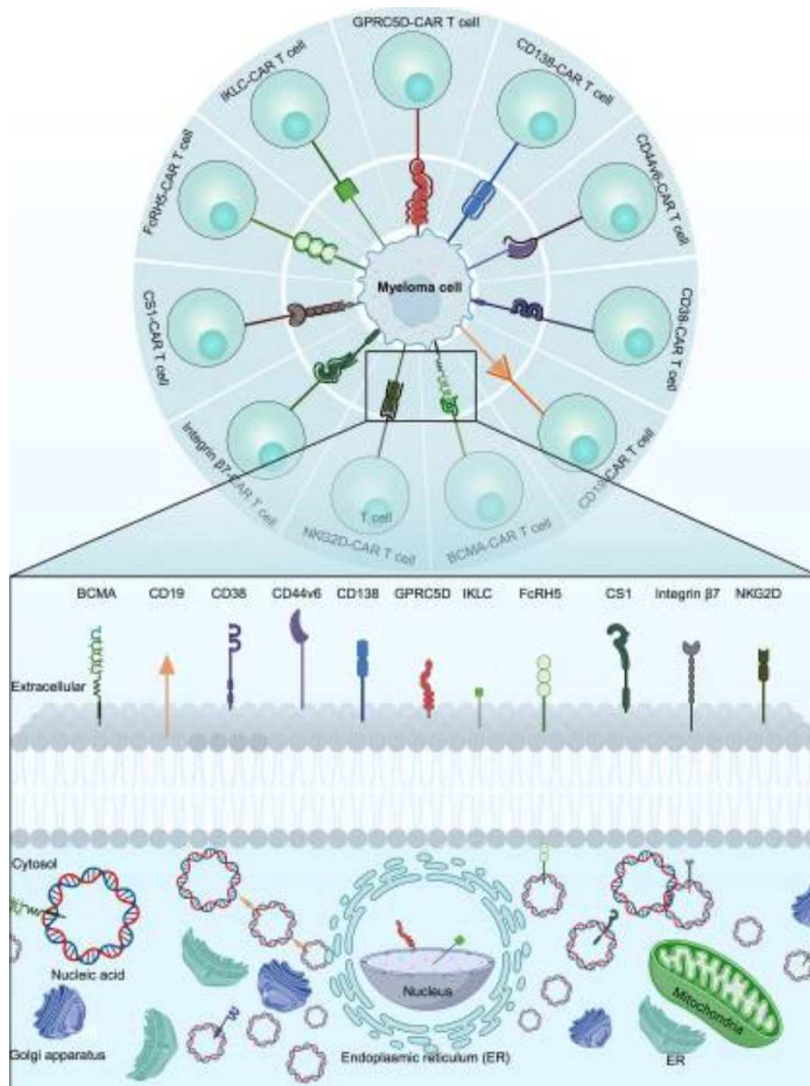


Figure 12: Schéma général des cibles actuelles et potentielles des CAR-T cells dans le MM [107]

2.1. Le BCMA (B-cell Maturation Antigen) : La cible fondamentale des CAR-T de première génération

Le BCMA (*B cell maturation antigen* ou antigène de maturation des cellules B) est l'une des cibles principales et les plus efficaces utilisées par les cellules CAR-T pour le traitement du myélome multiple en immunothérapie [109].

Codé par le gène *TNFRSF17* et localisé en 16p13.13, le BCMA est un membre de la superfamille des récepteurs du TNF (TNFR). Son rôle biologique est crucial : il participe à la régulation de la prolifération, de la survie, de la maturation des lymphocytes B et de leur différenciation en plasmocytes (PCs) [110],[111].

Son profil d'expression est remarquablement restreint : il est exprimé de manière quasi-exclusive sur les plasmoblastes et les plasmocytes. Bien que son expression soit faible sur certaines cellules B mémoires en cours de différenciation plasmocytaire et sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes, il est indétectable sur les lymphocytes B naïfs et les cellules souches hématopoïétiques. L'expression du BCMA est très limitée dans les tissus non hématopoïétiques ; les rares détections de BCMA dans des organes comme les testicules ou la trachée sont généralement attribuées à la présence locale de plasmocytes. Cette expression est, par ailleurs, fortement stimulée par le facteur de transcription Blimp-1, lequel est indispensable à la survie et à la maturation de ces cellules [111].

De ce fait, le BCMA constitue une cible particulièrement pertinente pour les approches d'immunothérapie en raison de son expression très spécifique. Il est fortement présent à la surface des plasmocytes et des plasmoblastes, c'est-à-dire les cellules impliquées dans le myélome multiple, tandis qu'il demeure absent des lymphocytes B naïfs et, surtout, des cellules souches hématopoïétiques.

2.2. La diversification des cibles : réponse biologique à l'échappement antigénique

Bien que les thérapies ciblant le BCMA aient significativement amélioré le pronostic des patients atteints de myélome multiple lourdement prétraités, elles ne permettent pas d'obtenir des réponses durables chez tous les patients. Malgré des taux de réponse élevés, des rechutes restent fréquentes, soulignant l'émergence de mécanismes de résistance thérapeutique.

Les mécanismes de résistance observés reposent principalement sur deux phénomènes complémentaires. D'une part, l'échappement antigénique correspond à une diminution, voire une perte, de l'expression du BCMA à la surface des cellules tumorales sous la pression du traitement, ce qui réduit leur reconnaissance et leur élimination par les cellules CAR-T anti-BCMA. D'autre part, l'hétérogénéité clonale du myélome multiple permet la persistance de sous-populations cellulaires, parfois considérées comme des cellules progénitrices ou « souches », qui n'expriment pas le BCMA et peuvent être à l'origine de la rechute, même après une destruction efficace de la masse tumorale dominante [112].

Pour contourner ces obstacles, la recherche s'oriente désormais vers de nouvelles cibles stratégiques. Le développement de nouvelles cibles antigéniques pour les CAR-T cells vise à la fois à contourner les mécanismes de résistance et à améliorer la qualité de vie des patients. Le GPRC5D s'impose ainsi comme une option de recours après échappement antigénique, notamment en seconde intention lorsque la maladie devient BCMA-négative, bien que son profil de tolérance, marqué par des toxicités dermatologiques et des troubles du goût, puisse altérer le vécu quotidien. Parallèlement, le ciblage du CD19, une protéine de surface exprimée sur les lymphocytes B immatures et certaines cellules progénitrices du myélome, s'inscrit dans une stratégie visant à limiter l'hétérogénéité clonale et à réduire le risque de rechute précoce, en particulier au travers de CAR-T à double spécificité BCMA/CD19.

D'autres cibles antigéniques font également l'objet de développements spécifiques en CAR-T cells afin d'élargir les options thérapeutiques. Le SLAMF7 et le FcRH5 (Fc Receptor-Like 5), exprimés sur les cellules plasmocytaires à différents stades de maturation, sont actuellement explorés dans des approches cellulaires innovantes, seules ou en combinaison avec le BCMA. Ces stratégies de CAR-T multi-

cibles ou séquentielles visent à prévenir l'échappement tumoral, à prolonger la durée des rémissions et, in fine, à augmenter les périodes sans traitement, représentant un bénéfice majeur en termes de qualité de vie pour les patients atteints de myélome multiple [112].

3. Données cliniques et la place dans la stratégie thérapeutique

3.1. Résultats cliniques

À ce jour, les principaux essais cliniques ayant évalué les thérapies CAR-T dans le Myélome multiple sont KarMMa et CARTITUDE. Ils ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché de l'idecabtagene vicleucel (ABECMA, ide-cel) et du ciltacabtagene autoleucel (CARVYKTI, cilta-cel), respectivement. Ces études constituent des références majeures ayant permis de démontrer l'efficacité et la sécurité de ces approches innovantes [113].

Ces traitements reposent sur le ciblage du BCMA. La reconnaissance spécifique de cette molécule par les cellules CAR-T permet une destruction sélective des cellules tumorales [115],[116],[117]. Cette stratégie personnalisée s'est révélée particulièrement efficace chez des patients en situation avancée, en permettant d'obtenir des réponses profondes et durables malgré un lourd historique thérapeutique. Plusieurs essais cliniques ont évalué leur efficacité, leur tolérance et leur impact sur la qualité de vie, mais seuls les essais pivots ont permis l'autorisation des produits actuellement disponibles à savoir l'ide-cel et le cilta-cel.

Voici la synthèse des principaux essais cliniques

	Ide-cel (KarMMa [117])	Cilta-cel (CARTITUDE-1[118])
Phase	2	1b/2
Population	Patient prétraités (1 à 3 lignes antérieurs) 128 patients	Patients prétraités (≥ 3 lignes antérieurs) 97 patients
Taux de réponse global	73% (94 patients)	97 % (94 patients)
Rémission complète	33% (42 patients)	82 % (81 patients)
*CRS grade ≥ 3	5% (7 patients)	2% (5 patients)
Neurotoxicité sévère	3 % (4 patients)	11% (11 patients)
Autres effets indésirables	Cytopénies, infections, hypogammaglobulinémie, hémorragies, etc..	Infections, cancers secondaires, cytopénies, etc....

**CRS (Cytokine release syndrome) : Le CRS correspond à une réaction inflammatoire systémique potentiellement grave, initiée par une activation immunitaire massive et une production excessive de cytokines pro-inflammatoires. Le tableau clinique débute souvent par des signes généraux tels que fièvre, fatigue, céphalées, éruption cutanée, arthralgies et myalgies, pouvant rappeler un syndrome pseudo-grippal.*

Cependant, cette réaction peut rapidement s'amplifier et entraîner un dysfonctionnement d'organe mettant en jeu le pronostic vital, ce qui en fait une complication majeure des thérapies immunitaires, notamment des CAR-T cells, des anticorps bispécifiques (BiTEs) ou encore des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire [120],[121].

Les données des essais de phase 1 sont principalement préliminaires mais ils montrent une efficacité élevée et un profil de tolérance similaire entre les différents CAR-T BCMA, avec des effets secondaires principalement liés au syndrome de libération de cytokines (CRS) et à la neurotoxicité [122],[123].

Des essais de phase 3, tels que KarMMa-3 et CARTITUDE-4, évaluent actuellement l'efficacité des CAR-T cells par rapport aux traitements standards chez des patients moins prétraités. Ces études permettront de déterminer si ces thérapies peuvent être utilisées plus tôt dans le parcours de traitement et d'évaluer de manière plus robuste leur impact sur la qualité de vie [124],[125].

À ce jour, l'essai KarMMa-3 a montré des résultats remarquables. L'ide-cel a permis de plus que doubler la survie sans progression, avec une médiane de 13,3 mois contre 4,4 mois pour les traitements conventionnels. Le taux de réponse global était également supérieur (71 % versus 42 %), avec une proportion beaucoup plus élevée de réponses complètes (CR, disparition de toutes les manifestations détectables de la maladie) : 39 % contre 5 %. Par ailleurs, une négativité de la maladie résiduelle minimale ((MRD) négative, c'est-à-dire l'absence de cellules myélomateuses détectables par des méthodes sensibles) a été observée chez 20 % des patients traités par ide-cel, contre seulement 1 % dans le groupe standard [125].

Quant à l'essai CARTITUDE-4, il a également démontré l'efficacité du cilta-cel chez des patients moins prétraités (ayant reçu au moins une ligne thérapeutique). Comparé aux schémas standards DPd (daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone) ou PVd (pomalidomide-bortézomib-dexaméthasone), le cilta-cel a entraîné une réduction de 74 % du risque de progression ou de décès. À 12 mois, la survie sans progression atteignait 75,9 % avec le cilta-cel, contre 48,6 % avec les traitements conventionnels. Le taux de réponse complète ou supérieure s'élevait à 73,1 % sous cilta-cel (contre 21,8 %), et ces réponses étaient plus prolongées, 84,7 % restant maintenues après un an [126].

3.2. La place de CARVYKTI et d'ABECMA dans la stratégie thérapeutique

L'introduction des thérapies par cellules CAR-T ciblant l'antigène BCMA a profondément modifié la stratégie de prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire. Les deux principaux acteurs, CARVYKTI et ABECMA ont vu leur place dans la séquence thérapeutique s'affirmer, bien que leurs indications et niveaux d'évidence diffèrent :

- CARVYKTI est positionné par la Haute Autorité de Santé (HAS) dès la deuxième ligne de thérapie et au-delà. Cette place est justifiée par l'étude de Phase 3 CARTITUDE-4, qui a démontré une supériorité notable face aux traitements standards, notamment en termes de survie sans progression et de profondeur de réponse. La HAS lui a ainsi attribué une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) modérée (III). L'éligibilité requiert l'exposition à au moins une ligne antérieure et une réfractarité obligatoire au lénalidomide.
- ABECMA, quant à lui, est une option de traitement dont l'AMM (autorisation de mise sur le marché) le positionne après au moins trois traitements antérieurs incluant les trois classes majeures (IMiD, IP, anti-CD38). Bien que des études plus récentes (KarMMa-3) le poussent vers des lignes plus précoces, l'ABECMA a été évalué avec une ASMR mineure (IV) dans sa stratégie d'origine.

Malgré leur efficacité respective, le positionnement séquentiel optimal entre CARVYKTI, ABECMA, et les autres alternatives performantes (comme les anticorps bispécifiques) demeure incertain. Cette difficulté d'arbitrage est due à l'absence d'essais comparatifs directs (*head-to-head*), forçant la Commission à baser son avis sur des comparaisons indirectes.

Enfin, en pratique clinique, le choix entre ces deux thérapies CAR-T est régi par des considérations logistiques importantes, communes aux deux produits : les délais de fabrication des cellules, la nécessité de l'administrer dans des centres de santé spécialisés et qualifiés, et la gestion rigoureuse d'une toxicité significative à court terme (CRS et neurotoxicité). L'état général du patient doit impérativement être compatible avec ces contraintes inhérentes au processus thérapeutique [127],[128].

4. La prescription des CAR-T : Un arbitrage complexe entre bénéfice, sécurité et contrainte logistiques.

La prescription des thérapies par cellules CAR-T, effectuée par les professionnels de santé, est un acte fondamentalement complexe. En effet, la décision ne se réduit pas à une évaluation binaire, mais repose sur une approche pluridisciplinaire et multicritère. Cette approche exige de concilier une efficacité potentiellement spectaculaire avec la gestion rigoureuse des risques (sécurité) et l'intégration des obstacles pratiques (logistiques).

Cette section sera structurée en trois parties. La première portera sur le bénéfice attendu du traitement et les critères réglementaires d'éligibilité. La deuxième analysera la sécurité à partir des données des essais cliniques et de l'évaluation clinique des patients. Enfin, la dernière examinera les contraintes logistiques et organisationnelles pouvant influencer l'accès aux CAR-T cells et les délais de leur mise en place.

4.1. Le bénéfice attendu : le cadre réglementaire et l'évaluation du gain thérapeutique

Aujourd'hui, la prescription des CAR-T cells dans le myélome multiple est une décision importante qui a évolué avec le temps. Initialement réservée aux situations de dernier recours, cette thérapie est désormais envisagée plus tôt dans le parcours de soins. Pour le médecin, la consultation d'éligibilité est une étape clé ; elle permet de vérifier les critères réglementaires, d'évaluer l'état clinique du patient ainsi que les facteurs susceptibles d'influencer la leucaphérèse et la qualité fonctionnelle des lymphocytes T, afin de garantir une collecte cellulaire optimale et de permettre la réalisation du traitement dans des conditions de sécurité et d'efficacité optimales.

Pendant plusieurs années, l'accès aux CAR-T cells était limité aux stades très avancés de la maladie. Les données cliniques publiées entre 2024 et 2025 ont profondément modifié ce cadre réglementaire, ouvrant la voie à une utilisation plus précoce. L'étude pivot CARTITUDE-4 a ainsi démontré la supériorité du CARVYKTI dès la première rechute chez les patients réfractaires au lénalidomide, permettant une prescription en deuxième ligne [127], tandis que l'étude KarMMa-3 a validé l'utilisation

de l'ABECMA en troisième ligne [128]. Malgré ces avancées, le médecin doit toujours s'assurer que le patient a été exposé aux trois classes thérapeutiques majeures du myélome multiple, inhibiteurs du protéasome, agents immunomodulateurs et anticorps anti-CD38 conformément au critère de « triple-classe réfractaire » [130],[131]. Par ailleurs, les experts recommandent d'orienter précocement les patients vers un centre CAR-T dès la rechute, avant l'initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique, afin de préserver les conditions d'éligibilité et d'optimiser l'accès au traitement.

Un autre argument central en faveur d'une prescription précoce repose sur le concept de « T-cell fitness ». En effet, les traitements successifs et l'exposition prolongée à des agents lymphotoxiques induisent un épuisement fonctionnel et phénotypique des lymphocytes T. Ce phénomène est d'autant plus préoccupant avec l'émergence des anticorps bispécifiques ; bien qu'efficaces, ces thérapies pourraient accentuer l'épuisement lymphocytaire en sollicitant de manière intensive les cellules T résiduelles. En orientant le patient plus tôt vers une thérapie par CAR-T cells, le clinicien optimise la qualité du greffon, garantissant une meilleure capacité de prolifération ainsi qu'une proportion plus élevée de lymphocytes T mémoire. Cette stratégie réduit non seulement le risque d'échec de fabrication du produit cellulaire, mais favorise également une expansion *in vivo* optimale [131].

La consultation d'éligibilité repose sur une analyse clinique globale visant à déterminer si le bénéfice attendu du traitement en particulier l'obtention d'une rémission profonde avec disparition de la maladie résiduelle est compatible avec l'état général du patient. Cette évaluation commence par un bilan complet des fonctions cardiaque, respiratoire et rénale afin de vérifier la capacité du patient à supporter le stress inflammatoire lié au CRS. Grâce aux progrès des soins de support, la présence de comorbidités modérées n'exclut plus systématiquement l'accès aux CAR-T cells. En revanche, une évaluation neurologique initiale approfondie reste indispensable pour repérer d'éventuels troubles cognitifs préexistants, qui pourraient augmenter le risque de neurotoxicité de type ICANS. Enfin, l'étude de l'évolution de la charge tumorale permet au clinicien d'apprécier l'agressivité de la maladie et de décider de l'intérêt d'un traitement de pontage (bridging therapy) afin de contrôler la maladie avant l'infusion [133],[134].

La décision de recours à une thérapie par cellules CAR-T est discutée de manière collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), au cours de laquelle l'éligibilité et la faisabilité du traitement sont évaluées. En cas d'avis favorable, la proposition thérapeutique est ensuite présentée au patient par le médecin référent, dans le cadre d'une information complète portant sur les bénéfices, les risques et les contraintes du traitement. La décision finale est prise de manière partagée avec le patient, après recueil de son consentement éclairé. Une fois cet accord obtenu, le processus est officiellement enclenché, incluant la logistique complexe allant de la collecte cellulaire à l'administration du produit thérapeutique [134].

4.2. La sécurité de la prescription : une stratégie d'anticipation pour préserver la qualité de vie

La prescription des CAR-T cells dans le myélome multiple s'inscrit dans une véritable stratégie de gestion des risques, visant à anticiper les complications afin de préserver durablement la qualité de vie du patient. Pour le clinicien, sécuriser la prescription repose avant tout sur une évaluation proactive des vulnérabilités, non pas dans une logique d'exclusion, mais d'adaptation du parcours thérapeutique. Une cartographie basale, notamment neurologique et cardiaque, est réalisée avant l'infusion afin de détecter précocement des anomalies infra-cliniques et d'intervenir avant qu'une toxicité ne devienne invalidante [135]. Par ailleurs, l'anticipation des risques hématologiques ou rénaux, à l'aide d'outils prédictifs, permet d'individualiser la lymphodéplétion et de limiter les aplasies prolongées, responsables de fatigue et d'hospitalisations répétées [136].

La sécurisation passe également par la mise en place de prescriptions anticipées garantissant une prise en charge immédiate des toxicités attendues. La disponibilité du tocilizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 [137], constitue un prérequis essentiel, permettant de contrôler précocement le CRS et d'éviter une aggravation clinique ou un recours à la réanimation [138]. De même, une prophylaxie anti-infectieuse rigoureuse contribue à un retour à domicile plus rapide et plus serein [139].

4.3. La logistique : Le défi du "Timing" et de la maladie galopante

La prescription des CAR-T cells dans le myélome multiple ne constitue pas un acte médical isolé, mais initie une véritable course contre le temps au cours de laquelle la logistique devient un déterminant majeur. Le principal enjeu réside dans l'intervalle correspondant au délai entre l'aphérèse des lymphocytes et la réinjection du produit cellulaire finalisé. Contrairement aux traitements conventionnels immédiatement disponibles, les CAR-T cells anti-BCMA nécessitent un temps de fabrication industrielle pouvant s'étendre de quatre à huit semaines, période particulièrement critique chez des patients atteints de myélome en rechute ou réfractaire, chez lesquels la maladie peut évoluer de manière rapide et agressive. Par ailleurs, l'accès à ces thérapies reste limité par la disponibilité des centres et des créneaux de production, de sorte que certains patients ne peuvent pas bénéficier des CAR-T cells dans des délais compatibles avec l'évolution de leur maladie [140].

Ainsi, l'enjeu logistique des CAR-T cells dépasse la simple gestion des stocks : les délais de production et les contraintes organisationnelles peuvent empêcher certains patients d'accéder au traitement à temps, alors même que leur maladie continue de progresser. Cette situation peut conduire à une véritable « mortalité par défaut d'accès », soulignant que la sécurité de la prise en charge repose autant sur l'expertise clinique que sur la robustesse de la chaîne de production industrielle. L'anticipation du prescripteur doit donc intégrer ce risque logistique dès la consultation initiale, afin d'optimiser les stratégies de pontage (*bridging therapy*) et de ne pas réduire les chances de survie du patient à une simple gestion de liste d'attente [140].

III. Impact des CAR-T cells sur le parcours de soins.

1. Hospitalisation

1.1. De la répétition à l'intervention unique

La prise en charge hospitalière des CAR-T cells, notamment de l'ABECMA et de CARVYKTI, marque une rupture nette avec les modèles de soins conventionnels utilisés dans le myélome multiple. Elle marque le passage d'un schéma thérapeutique répétitif à une intervention unique, nécessitant une expertise spécialisée et une surveillance immunologique étroite [141].

Dans les schémas thérapeutiques conventionnels, le parcours hospitalier est caractérisé par des hospitalisations de jour fréquentes et étalées dans le temps, où la contrainte principale repose sur la répétition des cycles et la durée cumulée des perfusions. À l'inverse, le modèle CAR-T repose sur une hospitalisation initiale unique mais prolongée, avec une durée médiane de séjour d'environ quinze jours. Cette hospitalisation ne se limite pas à l'administration du produit cellulaire, mais couvre l'ensemble de la période critique correspondant à l'expansion des cellules CAR-T et à la survenue potentielle de toxicités aiguës [141].

La surveillance hospitalière des patients traités par CAR-T cells est dictée par une cinétique de risques spécifique, dominée par des complications immunologiques absentes des protocoles standards et nécessitant une expertise spécialisée, parfois proche des soins intensifs.

- Le CRS constituant l'événement le plus fréquent, touchant plus de quatre patients sur cinq et survenant très précocement après l'infusion, avec une médiane de deux jours pour l'ABECMA et de quatre jours pour le CARVYKTI ;
- La neurotoxicité de type ICANS, bien que moins fréquente, touche près d'un cinquième des patients. Elle se manifeste par des troubles neurologiques allant de l'inattention et des difficultés de langage à des atteintes plus sévères comme l'encéphalopathie ou les crises d'épilepsie, souvent associées au pic d'expansion des lymphocytes T [142]. Cette toxicité apparaît généralement autour du 7^e jour pour l'ide-cel et du 14^e jour pour le cilta-cel [113].

À l'inverse, les hospitalisations associées aux traitements conventionnels sont majoritairement motivées par la gestion d'effets indésirables cumulatifs, tels que la fatigue ou les troubles gastro-intestinaux, rarement par des urgences vitales immédiates [141].

1.2. Une rupture dans l'organisation des soins hospitaliers

Pour renforcer la sécurité des patients, le parcours de soins post-CAR-T intègre désormais des ordonnances conditionnelles, également appelées protocoles de délégation. L'objectif est de réduire au maximum le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques, tels que la fièvre ou l'hypotension, et l'instauration d'une prise en charge adaptée. Dans ce cadre, l'infirmier est autorisé à initier sans délai des examens biologiques ciblés, incluant hémocultures et bilans inflammatoires, et, dans certains centres, à débuter une antibiothérapie probabiliste dès le premier épisode fébrile, sans attendre la validation médicale immédiate. Cette réactivité est déterminante pour identifier et traiter précocement un sepsis, avant une éventuelle aggravation du CRS [143].

Parallèlement, l'éducation thérapeutique (ETP) constitue un pilier central de la prise en charge durant l'hospitalisation. Compte tenu du risque non négligeable de réadmission à 30 jours, estimé à 15,7 % dans le myélome multiple [144], le rôle infirmier s'étend à la préparation active du passage en ambulatoire. L'infirmier devient alors le principal référent éducatif du patient et de son aidant, les formant à reconnaître les « signaux faibles » tels que des frissons, une altération de l'élocution ou des troubles neurologiques discrets nécessitant un retour immédiat en milieu hospitalier. Cette anticipation contribue à sécuriser la continuité des soins au-delà de l'hospitalisation initiale [143].

Enfin, le parcours CAR-T introduit un nouveau paramètre de sécurité avec la possibilité de réadmissions précoces après la sortie d'hospitalisation. Environ 15 % des patients atteints de myélome multiple sont réadmis dans les trente jours suivant l'infusion, avec un délai médian de retour à l'hôpital d'environ une semaine. Les principales causes de réhospitalisation sont dominées par les infections sévères, incluant le sepsis, ainsi que par des complications neurologiques, soulignant que la

surveillance et la sécurisation du patient doivent se prolonger bien au-delà de l'hospitalisation initiale [144].

2. Le suivi ambulatoire

Le passage au suivi ambulatoire après l'infusion de CAR-T cells marque une transition sensible. On observe la même réalité dans le myélome multiple et la leucémie aiguë (essai ELIANA) : juste après le traitement, les patients ne sont pas encore autonomes. Bien que libérés des chimiothérapies chroniques, ils font face à un épuisement physique et à des risques de complications retardées (immunologiques ou neurologiques). Cette phase initiale exige une vigilance active de l'IPA, car la restauration de l'autonomie réelle est progressive et non immédiate [145],[146].

Dans les semaines qui suivent la sortie d'hospitalisation, correspondant à la période comprise entre le quinzième et le trentième jour après l'infusion, le retour à domicile est étroitement encadré. Les patients doivent résider à une distance compatible avec une prise en charge rapide, le plus souvent à moins d'une à deux heures du centre expert [147]. Le suivi reste principalement assuré par le centre expert, avec une à deux consultations par semaine, afin de dépister précocement d'éventuels effets indésirables tardifs. Cette surveillance est renforcée par une auto-surveillance quotidienne, en particulier sur le plan neurologique : les patients sont notamment invités à réaliser des exercices simples, comme des tests d'écriture, pour détecter rapidement les signes d'une neurotoxicité retardée de type ICANS [145].

L'évaluation de la réponse thérapeutique constitue un jalon essentiel à un mois de l'injection. À ce stade, un premier bilan complet est réalisé, associant imagerie fonctionnelle par TEP-scan, examens biologiques incluant l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines sériques et le dosage des immunoglobulines, ainsi que des explorations médullaires [151],[152]. Entre le premier mois et le centième jour, le suivi entre dans une phase dite de « rythme de croisière », reposant sur au moins deux consultations mensuelles, assurées par un binôme hématologue–infirmier référent afin de garantir une continuité spécialisée des soins [145].

Enfin, à plus long terme, la prise en charge ambulatoire impose une surveillance rigoureuse des risques immunologiques et infectieux. Le ciblage du BCMA entraîne fréquemment une hypogammaglobulinémie prolongée liée à l'aplasie des plasmocytes normaux, justifiant des perfusions régulières d'immunoglobulines en substitution. Par ailleurs, la prévention infectieuse repose sur le maintien de traitements prophylactiques spécifiques au myélome multiple, avec une vigilance accrue du fait de l'immunodépression induite par les CAR-T cells. Le suivi ambulatoire intègre également une attention particulière aux neurotoxicités tardives, parfois distinctes de l'ICANS aigu, telles que des troubles du mouvement, nécessitant un examen neurologique systématique à chaque consultation et un recours précoce à des avis spécialisés en cas de doute [145],[147].

3. Le virage ambulatoire du CARVYKTI

L'introduction du CARVYKTI représente une étape clé dans l'évolution du parcours de soins du MM. Son profil de sécurité, aujourd'hui mieux connu et plus prévisible, en fait un candidat privilégié pour un recours accru à une administration en ambulatoire. Cette évolution modifie en profondeur l'organisation du suivi et l'expérience du traitement vécue par les patients [150],[151].

Le développement de l'administration en ambulatoire constitue une étape clé dans l'évolution du parcours de soins des patients traités par CAR-T cells. En réduisant, voire en évitant, les hospitalisations prolongées, cette modalité permet au patient de rester dans son environnement habituel. Elle contribue ainsi au maintien de la vie familiale et sociale, tout en limitant le sentiment de rupture souvent associé aux prises en charge hospitalières lourdes. Sur le plan organisationnel, le recours à l'ambulatoire permet également de diminuer la pression sur les unités spécialisées, notamment les services d'hématologie et de soins intensifs, tout en facilitant l'accès à cette stratégie thérapeutique innovante pour un plus grand nombre de patients [150],[151].

Cette prise en charge en ambulatoire repose toutefois sur une organisation rigoureuse du parcours de soins, dans laquelle le domicile devient une extension du

cadre hospitalier. La sécurité du patient dépend alors de plusieurs éléments essentiels [150],[151].

Le rôle de l'aidant est central. Au-delà du soutien moral, il participe activement à la surveillance clinique quotidienne en étant capable d'identifier rapidement des signes d'alerte tels qu'une fièvre, des troubles du langage ou une modification du comportement, justifiant une réévaluation médicale rapide [150],[151].

Cette organisation nécessite également une coordination étroite entre le centre expert, les structures de soins de proximité et le patient, afin d'assurer une prise en charge rapide en cas de complication [150],[151].

Enfin, une ETP adaptée est indispensable éventuellement par l'infirmier en pratique avancée (IPA)[152] avant l'infusion afin de permettre au patient et à son entourage de comprendre les risques spécifiques des CAR-T cells et d'adopter les conduites appropriées en situation d'alerte [150],[151].

La figure 13 ci-dessous illustre le parcours d'un patient éligible au CARVYKTI administré en ambulatoire. Il s'agit d'une cartographie remise au patient après acceptation de la thérapie. Elle synthétise les différentes étapes du parcours, depuis la décision d'initier le traitement en ambulatoire jusqu'au suivi mensuel réalisé après l'infusion (figure 13[151]).

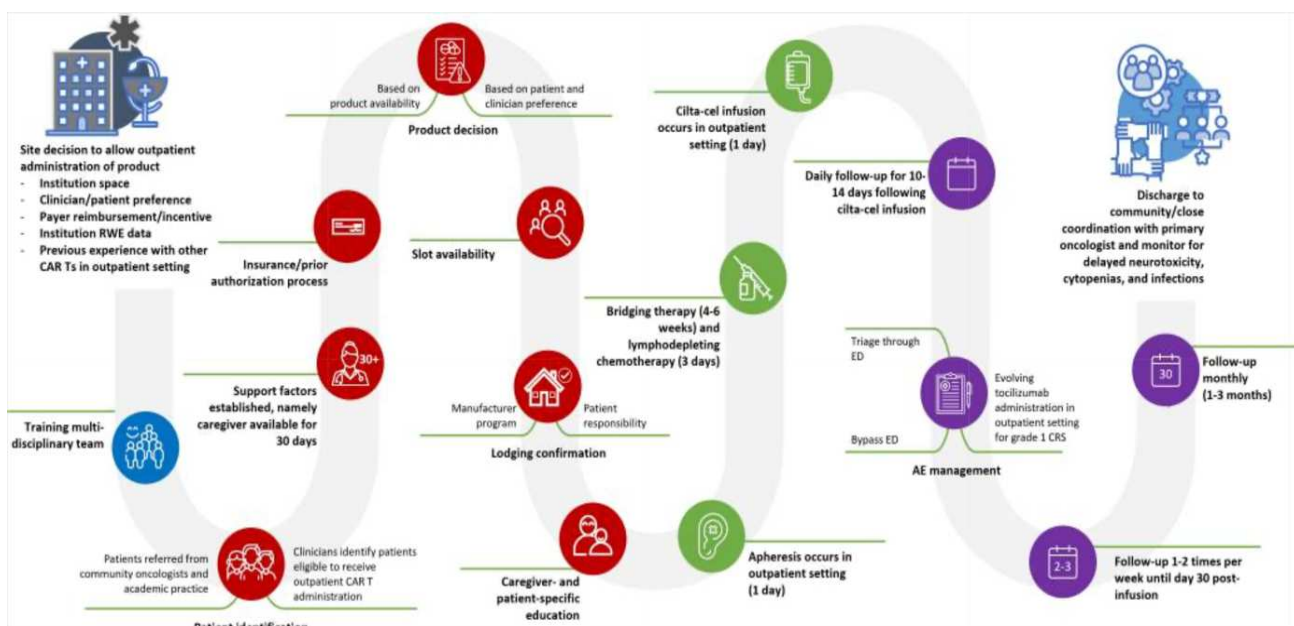


Figure 13: La carte du parcours du patient prétendant à l'administration de Cilta-cel en ambulatoire[151]

IV. Impact sur le quotidien du patient

L'avènement des CAR-T cells marque une rupture avec le modèle traditionnel de prise en charge du myélome multiple (MM), qui repose habituellement sur un traitement continu de la phase symptomatique jusqu'au stade palliatif. Cette transition transforme radicalement l'expérience quotidienne des patients.

1. La rupture avec la chronicité : L'intervalle sans traitement (IST)

L'intervalle sans traitement (IST), ou *treatment-free interval* (TFI), correspond à la période de rémission au cours de laquelle toute thérapeutique active (chimiothérapie, immunomodulateurs ou anticorps monoclonaux) est interrompue [153].

Dans la prise en charge classique du myélome multiple, l'IST survient le plus souvent après une phase de traitement intensif, incluant l'induction et la consolidation, ou dans le cadre de « vacances thérapeutiques » décidées en raison d'une toxicité excessive ou à la demande du patient. Si, sur le plan médical, l'objectif principal de l'IST est de permettre une récupération des toxicités cumulées, son vécu et sa signification psychologique varient largement d'un patient à l'autre [153].

1.1. L'Intervalle sans traitement (IST) : une définition mouvante selon le stade de la maladie

L'IST par le patient n'est pas une donnée figée, mais une variable qui évolue radicalement au fil de la trajectoire de la maladie. Pour les patients en première ligne, l'IST est majoritairement perçue comme une libération. Leur point de comparaison étant encore leur vie saine avant le diagnostic, ils considèrent le traitement comme l'obstacle principal à leur bien-être. À ce stade, l'arrêt des soins est une aubaine : il marque le retour à une « vie normale » et à une autonomie retrouvée. La Qualité de Vie (QVLS) est alors significativement plus élevée durant ces périodes de pause que durant les phases de traitement actif, car le soulagement lié à la disparition des effets secondaires l'emporte sur une peur de la rechute encore abstraite [154].

À l'opposé, pour les patients en lignes avancées, le paradigme s'inverse radicalement. Ayant déjà vécu le traumatisme d'une ou plusieurs rechutes, ces patients ont intégré le myélome comme une menace imminente. Pour eux, l'IST n'est plus synonyme de liberté, mais d'insécurité. Ils savent par expérience que l'absence de traitement laisse le champ libre à la maladie. Paradoxalement, leur QVLS devient plus élevée sous traitement actif : la prise de médicament agit comme un « bouclier » rassurant. Le contrôle des marqueurs biologiques et la surveillance médicale étroite apaisent l'angoisse de la progression, au point que l'IST peut être vécu comme un sentiment de vulnérabilité, voire d'abandon médical [154].

Une étude a évalué la durée d'IST après la première ligne thérapeutique et les lignes suivantes, en tenant compte de l'âge (≤ 75 ans versus > 75 ans) et du niveau de comorbidités, mesuré par l'indice de Charlson (CCI), un outil permettant de prédire la survie à un an en fonction des comorbidités [155]. Parmi les 292 patients inclus, la durée médiane de l'IST diminuait nettement au fil des lignes de traitement. Elle atteignait 6,9 mois après la première ligne, puis chutait à 1,8 mois après la deuxième et à 0,6 mois après la troisième. Cette réduction progressive de l'IST était observée de manière homogène dans l'ensemble des sous-groupes, indépendamment de l'âge ou du poids des comorbidités [153].

Ainsi, bien que la première ligne de traitement soit associée à l'IST le plus long, celui-ci demeure relativement limité et se raccourcit de façon marquée lors des lignes ultérieures. Ces résultats soulignent l'enjeu majeur d'optimiser l'efficacité dès l'initiation du traitement. Dans ce contexte, si les stratégies actuelles tendent à privilégier des traitements continus afin d'améliorer la survie, des approches à durée fixe, à condition qu'elles soient efficaces et bien tolérées, constituent une alternative pertinente pour prolonger l'IST et préserver la qualité de vie lorsque le traitement continu n'est pas approprié [153],[156].

1.2. Les CAR-T cells : un changement de paradigme pour la restauration de l'IST

Alors que les données de vie réelle mettent en évidence une réduction progressive et parfois drastique de l'IST au fil des rechutes pouvant devenir inférieur à un mois dès la troisième ligne, l'émergence des CAR-T cells modifie profondément le pronostic des patients atteints de myélome multiple lourdement prétraités. À l'inverse des stratégies de traitement continu, qui assurent un contrôle tumoral au prix d'une toxicité cumulative et d'une charge psychologique persistante, les CAR-T s'inscrivent dans un modèle de thérapie à durée fixe, caractérisé par une intensité thérapeutique concentrée dans le temps [156],[157].

Grâce à une administration unique capable d'induire des réponses profondes et prolongées, souvent associées à une négativité de la MRD, cette approche permet de restaurer une IST prolongée et de meilleure qualité, y compris à des stades avancés de la maladie. Pour les patients, l'IST change ainsi de nature : il ne correspond plus à une phase d'attente fragile liée à l'épuisement des options thérapeutiques, mais devient une période de récupération active et de réappropriation du quotidien. En permettant un contrôle tumoral profond sans nécessiter de traitement continu, les CAR-T cells offrent la possibilité inédite de rompre avec la chronicité invalidante du myélome et de restaurer durablement, parfois sur plusieurs années, le bien-être physique, social et psychologique des patients [156],[157].

2. De la contrainte médicale à la liberté retrouvée : une rupture du quotidien

Le parcours thérapeutique du MM exerce une pression constante sur le temps du patient, fragmentant son quotidien par la succession de soins, examens et obligations logistiques. Cette organisation repose d'abord sur une dépendance étroite aux examens biologiques répétés (analyses sanguines, urines de 24 heures), perçus par les patients comme le « seul juge » de leur état de santé. Cette attente permanente du verdict médical le « Go/No-Go » thérapeutique génère une incertitude constante : « Je dois attendre de savoir s'ils vont me donner le traitement ou pas. Si les taux sont

trop bas, ils ne le font pas ». Cette imprévisibilité empêche toute projection personnelle et enferme le quotidien dans un rythme entièrement dictée par la maladie [141].

À cette charge mentale s'ajoute un épuisement physique cyclique lié aux traitements chroniques. Les patients décrivent une fatigue récurrente, souvent vécue comme plus invalidante que la maladie elle-même : « Je suis fatigué maintenant, probablement plus à cause des effets secondaires des médicaments que du cancer. » Le rythme des cures structure l'agenda corporel : « C'est après le deuxième jour de chimio que la fatigue arrive, elle m'affecte davantage. » Cette fatigue s'accompagne d'une rigidité sociale marquée, chaque projet devant être anticipé « en fonction des traitements », une contrainte largement invisible pour l'entourage [141],[158]. Cette altération du score de performance fonctionnelle (ECOG) s'avère d'ailleurs être le principal facteur corrélé à la baisse de la satisfaction globale et de l'efficacité perçue du traitement par le patient [159].

La durée même des séances hospitalières constitue un fardeau supplémentaire. Les patients rapportent des journées entières immobilisés à l'hôpital, parfois plusieurs fois par semaine : « Parfois, ils me branchaient à une machine pendant huit heures... ça finit par vous user émotionnellement. » Cet épuisement dépasse le cadre physique et contribue à une lassitude profonde vis-à-vis du soin. Même si les traitements de courte durée sont souvent perçus comme plus favorables, ils n'éliminent pas complètement les contraintes, notamment dans le cadre du traitement à domicile. La prise quotidienne de nombreux médicaments par voie orale peut devenir difficile à long terme et entraîner une lassitude chez les patients. Comme l'illustre ce témoignage : « J'avais tout un sac de pilules... à un moment donné, je n'avais même plus envie de les prendre. » Cette prise médicamenteuse répétée rappelle constamment la maladie et peut contribuer à un sentiment de fatigue et d'usure au fil du temps [141]. Les données de la littérature confirment ce paradoxe : si la voie orale offre une commodité supérieure aux injectables, sa chronicité expose à un fardeau mental et à une lassitude qui menacent directement l'observance à long terme [159].

L'introduction des CAR-T cells marque une rupture majeure avec ce modèle. En offrant une IST prolongée et de haute qualité, cette approche supprime les injections répétées, les bilans biologiques conditionnant chaque administration et les pics de fatigue associés aux chimiothérapies continues [158]. Elle ne se limite pas à

réduire le temps passé à l'hôpital, elle libère également le patient de la contrainte quotidienne du pilulier. Une fois la phase initiale de surveillance passée, la routine de soins se simplifie radicalement : « Je suis content que cela devienne plus simplifié. » [141].

Cette évolution du parcours thérapeutique modifie profondément l'expérience des patients. En réduisant les contraintes liées aux soins et aux traitements au quotidien, les CAR-T cells permettent aux patients de retrouver une plus grande autonomie et de s'éloigner d'une identité centrée sur la maladie. Le temps n'est plus fragmenté par les soins, mais redevient un temps unifié et choisi, permettant au patient de se projeter à nouveau dans des activités sociales, familiales ou personnelles. Ainsi, au-delà de leur efficacité clinique, les CAR-T cells redéfinissent la relation au temps et constituent un levier majeur de restauration de la qualité de vie dans le myélome multiple rechute ou réfractaire [141],[159].

3. La surveillance « Invisible »

Même en l'absence de traitement quotidien et de contrainte médicamenteuse visible, le patient demeure engagé dans une phase de vigilance clinique spécifique. Libéré du « sac de pilules », il doit néanmoins rester attentif à des risques souvent méconnus du grand public, mais inhérents à la reprogrammation immunitaire induite par les CAR-T cells [160].

La vigilance infectieuse constitue un enjeu central. La déplétion prolongée des plasmocytes fonctionnels, conséquence directe du ciblage du BCMA, expose le patient à une fragilité immunitaire persistante. Bien que la chimiothérapie soit arrêtée, cette situation peut nécessiter la poursuite de mesures préventives, telles que l'administration substitutive d'immunoglobulines, et impose une attention accrue face à des signes banals comme la fièvre, qui doivent être interprétés comme des signaux d'alerte[147],[160].

Par ailleurs, une hématotoxicité prolongée (CAHT) peut persister plusieurs mois après l'infusion. Les cytopénies chroniques, bien que souvent asymptomatiques sur le plan clinique, justifient un suivi biologique régulier. Le patient n'est plus « en traitement

», mais son état hématologique reste sous surveillance, illustrant que l'IST correspond moins à une absence de soins qu'à une nouvelle modalité de suivi, plus discrète mais toujours structurée [160].

Ainsi, la charge mentale ne porte plus sur l'observance (ne pas oublier ses médicaments), mais sur la réactivité. Le patient doit savoir identifier immédiatement un symptôme neurologique ou une fièvre, car sa survie dépend alors de la rapidité d'intervention [160],[161].

V. Conséquences sur la qualité de vie

1. L'autonomie

1.1. L'autonomie retrouvée : une réalité à double vitesse

L'autonomie après une thérapie par CAR-T ne correspond pas uniquement à l'arrêt des hospitalisations ou des traitements. Elle renvoie à la capacité du patient à reprendre le contrôle de sa vie quotidienne, à faire des choix et à se projeter dans l'avenir. Les résultats de l'essai KarMMa montrent cependant que cette autonomie ne se rétablit pas de façon homogène. Elle comprend plusieurs dimensions physique, cognitive et sociale qui évoluent à des rythmes différents et peuvent rester inégalement altérées dans le temps [162].

1.2. La restauration de l'autonomie physique : le socle de la rémission

Le premier déterminant de l'autonomie retrouvée réside dans la diminution des symptômes les plus invalidants. Avant l'administration des CAR-T, les patients présentent une altération marquée de leur état de santé, avec un score d'utilité de 0,67. Cet indice, qui mesure la qualité de vie liée à la santé sur une échelle de 0 (décès) à 1 (santé parfaite) [163], est ici nettement inférieur à celui observé dans la population générale (0,81), soulignant le fardeau symptomatique supporté par les patients avant le traitement [164].

La réduction rapide de la douleur et des symptômes généraux constitue un levier central de cette amélioration. Dès le premier mois, la baisse significative de la douleur et des symptômes systémiques permet aux patients de retrouver une mobilité souvent perdue au fil des rechutes successives. Cette récupération fonctionnelle précoce favorise la reprise des activités de la vie quotidienne et le sentiment de réappropriation du corps [164],[156].

Toutefois, la récupération de l'autonomie physique ne s'effectue pas immédiatement. Un délai médian d'environ quatre mois est nécessaire pour observer une amélioration stable du fonctionnement physique et de la fatigue. Ce temps de récupération constitue un seuil clé, marquant le passage d'un bénéfice initial et transitoire à une restauration fonctionnelle plus durable, traduisant une véritable réappropriation des capacités physiques par le patient [146],[164],[165].

1.3. Le "poids" du passé thérapeutique : un frein à la récupération

L'autonomie fonctionnelle du patient est également étroitement liée à son parcours thérapeutique antérieur. Les patients éligibles aux CAR-T cells ne sont pas des patients « naïfs » de traitement, mais ont généralement été exposés à de multiples lignes thérapeutiques intensives, responsables d'une fragilisation progressive de l'organisme [156],[164],[166].

Cet épuisement cumulatif se traduit par une vulnérabilité fonctionnelle persistante. Même en situation de réponse profonde ou de rémission, la récupération des capacités physiques n'est pas complète. La fatigue chronique acquise au fil des traitements agit comme un facteur limitant durable, affectant la réalisation des activités de la vie quotidienne et inscrivant la reconstruction de l'autonomie dans une temporalité longue [156],[164].

1.4. Le handicap cognitif : la limite de l'autonomie mentale

La récupération cognitive constitue souvent l'obstacle principal au retour à une vie normale après une thérapie par CAR-T cells. Si l'amélioration physique permet au patient de retrouver une autonomie apparente, les fonctions mentales restent fréquemment altérées [147],[162].

Cette autonomie, moins visible, est pourtant essentielle dans la vie quotidienne. Les patients peuvent marcher, sortir ou se déplacer, mais éprouvent des difficultés à gérer des tâches complexes telles que le travail, les démarches administratives ou l'organisation familiale. Des troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration sont régulièrement rapportés [162],[165].

Contrairement à l'état physique, qui tend à se stabiliser environ quatre mois après l'infusion, l'amélioration des capacités cognitives s'inscrit dans un temps beaucoup plus long et incertain. La littérature montre que cette déconnexion neurocognitive n'est pas exclusive au myélome multiple, mais s'observe à l'échelle globale des hémopathies malignes traitées par CAR-T cells. Si, dans l'essai KarMMA spécifique au myélome, le délai médian de récupération cognitive durable n'était pas atteint à la fin du suivi [162], les données de vraie vie européennes confirment que ce fardeau invisible et son impact socio-professionnel persistent au-delà d'un an post-traitement pour l'ensemble des receveurs de CAR-T [147].

Ce décalage crée une situation paradoxale pour le patient. Bien que la maladie soit contrôlée sur le plan biologique, il peut continuer à se sentir limité dans son fonctionnement mental, décrivant une sensation persistante de « brouillard » ou de lenteur intellectuelle. Cette autonomie partielle, parfois qualifiée d'« autonomie de façade », peut durer jusqu'à deux ans après le traitement et compliquer la reprise d'une vie sociale et professionnelle normale [162],[167].

1.5. Le fardeau de l'aidant : une liberté sous haute tension

L'autonomie rendue possible par les CAR-T cells ne repose pas uniquement sur le patient. Elle s'accompagne d'un transfert important des responsabilités vers l'aidant familial, qui joue un rôle central dans le suivi à domicile. Durant les deux mois suivant

l'infusion, l'aidant devient un véritable « veilleur », chargé de surveiller l'apparition de signes cliniques et d'agir rapidement si nécessaire[152],[168],[169].

Les données comparatives mettent en lumière un aspect souvent sous-estimé de cette prise en charge : la charge psychologique et émotionnelle des aidants de patients ne répondant pas aux CAR-T est particulièrement élevée, parfois supérieure à celle observée chez les aidants de patients atteints de maladies chroniques lourdes [170] telles que la maladie d'Alzheimer ou l'insuffisance cardiaque [152],[168],[169].

Cette charge s'explique par plusieurs éléments. D'abord, la surveillance exigée est intense : l'aidant doit reconnaître des signes parfois discrets de neurotoxicité, comme une confusion ou des troubles de la parole, et réagir sans délai. Ensuite, le parcours CAR-T impose un investissement très important sur une période courte. Contrairement aux maladies à évolution lente, l'espoir suscité par cette thérapie innovante est élevé, et un échec éventuel est vécu comme un choc brutal. Enfin, la fatigue psychique de l'aidant persiste dans le temps. L'anxiété et les troubles du sommeil ne s'arrêtent pas à la sortie de l'hôpital, mais se prolongent tant que subsiste le risque de rechute ou de complications tardives [152],[168],[169].

Dans ce contexte, le rôle de l'Infirmier en Pratique Avancée (IPA) est essentiel. Par l'éducation thérapeutique, l'IPA accompagne non seulement le patient, mais aussi l'aidant, en lui donnant les connaissances et les outils nécessaires pour assumer son rôle sans s'épuiser. Ainsi, le succès des CAR-T ne se mesure pas uniquement à leur efficacité contre la maladie, mais aussi à la manière dont la prise en charge permet de préserver le bien-être psychologique du patient et de ses proches [152].

2. Activité sociale et professionnelle

2.1. La cinétique de récupération : un gain de temps de vie normalisé

L'un des principaux avantages des CAR-T cells réside dans la rapidité de récupération fonctionnelle après le traitement. Les patients retrouvent plus rapidement un niveau de vie comparable à leur état antérieur au traitement, voire amélioré. Cette cinétique de récupération apparaît nettement plus favorable lorsqu'on compare les

CAR-T à l'ASCT, qui demeure pourtant une référence thérapeutique dans le myélome multiple [152],[165].

Par ailleurs, Les données cliniques récentes mettent en évidence un bénéfice temporel clair en faveur des CAR-T cells. Après une infusion de CAR-T, les patients retrouvent leur niveau initial de qualité de vie (« baseline ») en environ 150 jours, soit près de cinq mois. À titre de comparaison, après une autogreffe, ce même niveau n'est généralement atteint qu'au bout de neuf mois [152],[165].

Cette récupération plus rapide se traduit également sur le plan social et professionnel. Dès le centième jour après l'infusion, les patients traités par CAR-T rapportent moins de limitations dans les activités de la vie quotidienne et des durées d'arrêt de travail plus courtes. La possibilité de reprendre plus tôt une vie personnelle, sociale ou professionnelle constitue ainsi un marqueur fort de santé globale, que les traitements intensifs associés à la greffe peinent à offrir [152],[166].

Dans cette dynamique, l'IPA agit comme un accélérateur de récupération. Par une gestion agressive et précoce des symptômes (utilisation du tocilizumab et des stéroïdes), l'IPA minimise l'impact des toxicités sur l'état fonctionnel à long terme. Sa capacité à assurer une surveillance continue et une ETP personnalisée permet de sécuriser le patient durant ces 150 jours critiques, transformant une innovation biologique en une réussite humaine et sociale [152].

3. Impact psychologique

3.1. La trajectoire émotionnelle : du choc au soulagement

La qualité de vie psychologique des patients traités par CAR-T cells évolue de manière progressive et dépendante du temps écoulé depuis l'infusion [152].

Dans une première phase, correspondant aux jours suivant l'injection (J1 à J7), les patients présentent une altération marquée du bien-être psychologique. Cette période est principalement liée à l'hospitalisation et aux toxicités précoces, telles que la fièvre et l'hypotension associées au CRS, générant une détresse émotionnelle transitoire [152],[156],[166].

À partir du premier mois (M1), une amélioration significative est observée. La sortie de l'hôpital s'accompagne d'une diminution nette de l'anxiété et de la détresse psychologique, traduisant un apaisement émotionnel et une reprise progressive de repères personnels [152],[156].

Entre le troisième et le sixième mois (M3 à M6), cette amélioration se poursuit et se consolide. Les patients rapportent une augmentation de la vitalité et une meilleure qualité des interactions sociales, parfois à un niveau supérieur à celui observé avant le traitement. Cette évolution favorable semble directement liée à l'efficacité de la réponse thérapeutique et à la disparition des symptômes liés à la maladie [152],[156].

3.2. La gestion de l'incertitude : l'effet « montagnes russes »

Bien que la thérapie CAR-T constitue une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique du MM, son accès génère une forte instabilité émotionnelle chez le patient. Cette phase est dominée par l'incertitude et la conscience que cette option représente la dernière ligne thérapeutique disponible en cas de rechute du myélome multiple [152]. Ce fardeau psychologique est potentialisé par l'impact immédiat de la rechute sur les fonctions sociales et le rôle quotidien, un phénomène d'altération précoce de la qualité de vie également documenté dans d'autres hémopathies malignes agressives lors du passage aux CAR- T[171].

Cette incertitude se manifeste par une alternance entre deux expériences contrastées. D'une part, les premières étapes du parcours (aphérèse, traitement de pontage, hospitalisation pour la surveillance des toxicités telles que le CRS ou l'ICANS) peuvent être vécues comme une perte d'autonomie, liée à une surveillance médicale étroite et continue. D'autre part, le retour à domicile après l'infusion s'accompagne d'un soulagement important, notamment grâce à l'arrêt des traitements quotidiens. Toutefois, cette liberté retrouvée reste fragile, car elle s'accompagne d'une anxiété persistante liée au risque de rechute [152]. Ce paradoxe entre une récupération des fonctions physiques et une détresse psychologique persistante est d'ailleurs objectivé en clinique : les essais de phase 3 montrent que si le CAR-T supérieur à la chimiothérapie pour réduire la fatigue, le score de fonctionnement

émotionnel des patients reste transitoirement altéré par le stress lié à l'incertitude de ce traitement de la dernière chance [171].

Dans ce contexte, le rôle de l'IPA est central. En assurant un accompagnement continu et structuré, l'IPA aide le patient à mieux comprendre les enjeux de sa prise en charge et à développer des compétences d'autogestion, répondant ainsi à un déficit de soutien formellement exprimé par près d'un tiers des patients tout au long de leur parcours [147]. Par l'ETP et le soutien psychologique, il contribue à réduire l'anxiété liée à l'incertitude et favorise le passage d'une logique de survie à une dynamique de vie plus stable et projetée, notamment durant la phase de rémission [147],[152].

3.3. Les points de vigilance : le reliquat des 20 %

Il convient toutefois de nuancer ces résultats favorables. Environ 20 % des patients présentent encore, six mois après l'infusion, une détresse psychologique cliniquement significative, se traduisant par des symptômes dépressifs ou un stress post-traumatique. Ces données montrent que, malgré son caractère innovant, la thérapie CAR-T ne permet pas d'effacer complètement l'impact psychologique du parcours thérapeutique antérieur. Chez cette proportion de patients, la persistance d'une hématotoxicité, associée notamment à une fatigue prolongée et à des cytopénies, constitue le principal obstacle à une qualité de vie optimale [147],[152],[165].

VI. Perception globale du traitement par les patients

1. L'efficacité perçue : au-delà du chiffre, une reconquête du vivant

Si l'efficacité des CAR-T est classiquement évaluée à l'aide d'indicateurs cliniques tels que les taux de réponse tumorale ou la survie sans progression, l'analyse du vécu des patients met en évidence une conception du succès thérapeutique bien plus large et incarnée. Pour le patient, l'efficacité ne se résume pas à une donnée

biologique abstraite, mais correspond à une expérience vécue, qui s'exprime à travers trois dimensions principales [162], [169].

1.1. L'efficacité comme restauration de l'intégrité physique

Cette amélioration de l'état physique ne correspond pas seulement à une récupération fonctionnelle, mais aussi à une reprise de confiance dans son propre corps. Chez les patients atteints de myélome multiple, le corps est souvent perçu pendant longtemps comme une source de douleur et de fragilité, notamment en raison des lésions osseuses et de la fatigue liée aux traitements successifs. L'efficacité de la thérapie par CAR-T cells peut modifier cette perception en permettant aux patients de retrouver de l'énergie. Ce regain d'énergie ne correspond pas seulement à la disparition de la fatigue, mais à un retour progressif à l'activité, permettant aux patients de sortir de la passivité imposée par la maladie [162],[169].

Cette amélioration est particulièrement visible lorsque les patients reprennent des activités du quotidien. Des gestes simples, comme faire du vélo, jardiner ou marcher sans craindre une fracture ou une douleur intense, prennent pour eux une forte valeur symbolique de retour à une vie normale. Pour les 51 % de patients qui rapportent la disparition des douleurs chroniques, l'efficacité du traitement se traduit par un corps qui ne constitue plus une source permanente d'inquiétude. La disparition de la douleur représente également un soutien psychologique important, car elle réduit la charge mentale liée à la prise d'antalgiques et aux limitations physiques. En retrouvant une plus grande liberté de mouvement et une meilleure autonomie, les patients peuvent progressivement se détacher du sentiment de dépendance lié à la maladie et reprendre un rôle plus actif dans leur vie personnelle, sociale et émotionnelle [147],[162].

1.2. L'efficacité par « l'absence » : la libération du temps

La libération du temps liée à l'absence de traitement continu constitue une rupture importante par rapport au parcours habituel du myélome multiple, souvent

marqué par des soins réguliers et prolongés. Pour les patients, l'efficacité de la thérapie se traduit aussi par la disparition de certaines contraintes : la fin du rythme imposé par les cycles de chimiothérapie et la réduction du temps passé à l'hôpital. En l'absence de traitement d'entretien, 76 % des patients décrivent un sentiment de liberté retrouvée. Leur quotidien n'est plus organisé autour des soins médicaux, mais peut à nouveau être consacré à des projets personnels et à la vie sociale [162],[166].

Ce gain de temps ne correspond pas seulement à une diminution des déplacements ou des rendez-vous médicaux. Il permet aussi de réduire la charge mentale liée à la maladie. Le fait de ne plus recevoir d'injections ou de perfusions régulières aide les patients à ne plus organiser leur vie uniquement autour des soins. Cette période sans traitement continu modifie la perception de la maladie, qui n'est plus vécue comme une situation permanente de soins et d'urgence, mais comme un état plus stable et mieux contrôlé. La vie ne s'organise plus autour des contraintes de l'hôpital, mais autour de la liberté retrouvée de voyager, de travailler ou de s'engager socialement sans avoir à justifier d'une indisponibilité liée aux effets secondaires cumulatifs. Cette autonomie temporelle est vécue comme une victoire majeure sur la chronicité, offrant au patient le luxe d'oublier momentanément son statut de malade pour redevenir un sujet maître de son propre calendrier [167],[175].

1.3. La valeur de la « parenthèse enchantée » : l'efficacité malgré l'échec

Cette « parenthèse enchantée » met en lumière une forme d'efficacité que les indicateurs cliniques classiques peinent à saisir : pour certains patients, la qualité du temps vécu prime sur la durée de survie. Ainsi, parmi les patients ayant rechuté mais considérant néanmoins le traitement comme un succès, l'efficacité des CAR-T se définit avant tout par l'intensité de la rémission obtenue. Même lorsqu'elle est limitée dans le temps, cette période est décrite comme un retour à une « normalité complète », en rupture avec des années de traitements continus et d'effets indésirables cumulés [158],[162].

Dans cette perspective, le succès thérapeutique ne se mesure plus uniquement par une survie prolongée avec la maladie, mais par la capacité du traitement à offrir un véritable répit, sans symptômes ni contrainte médicamenteuse. La rechute, bien que difficile à vivre, n'annule pas le bénéfice du temps gagné. Pour ces patients, avoir pu vivre plusieurs mois, voire une année, avec une énergie retrouvée et une qualité de vie préservée possède une valeur propre, suffisante pour justifier l'engagement dans un parcours de soins complexe [158],[162].

L'efficacité des CAR-T prend alors une dimension émotionnelle et subjective : elle permet au patient de faire l'expérience concrète d'un état de santé retrouvé. Chez des patients lourdement prétraités, une rémission courte mais « propre », sans traitement et sans symptômes, peut ainsi être perçue comme une réussite plus significative qu'une survie plus longue sous chimiothérapie continue, au prix d'une altération majeure de la qualité de vie [158],[162].

Entre le jour 1 et le mois 12, la proportion de patients présentant une amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie augmente progressivement (Figure 14[164]). Selon le QLQ-C30 (Quality of life questionnaire-core 30), un questionnaire validé développé par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) pour mesurer la qualité de vie des patients atteints de cancer, des améliorations sont observées pour la fatigue, la douleur, le fonctionnement physique et l'état de santé global. Les fonctions cognitives restent majoritairement stables ou améliorées chez environ 80 % des patients, dont plus de 50 % sans changement notable au cours du suivi. Ensuite, d'après le QLQ-MY20, un autre questionnaire spécifique au myélome multiple, la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes liés à la maladie et des effets indésirables augmente au fil du temps, tandis que les aggravations diminuent. Néanmoins, environ 50 à 60 % des patients demeurent stables sur ces dimensions lors de la majorité des évaluations [164],[172].

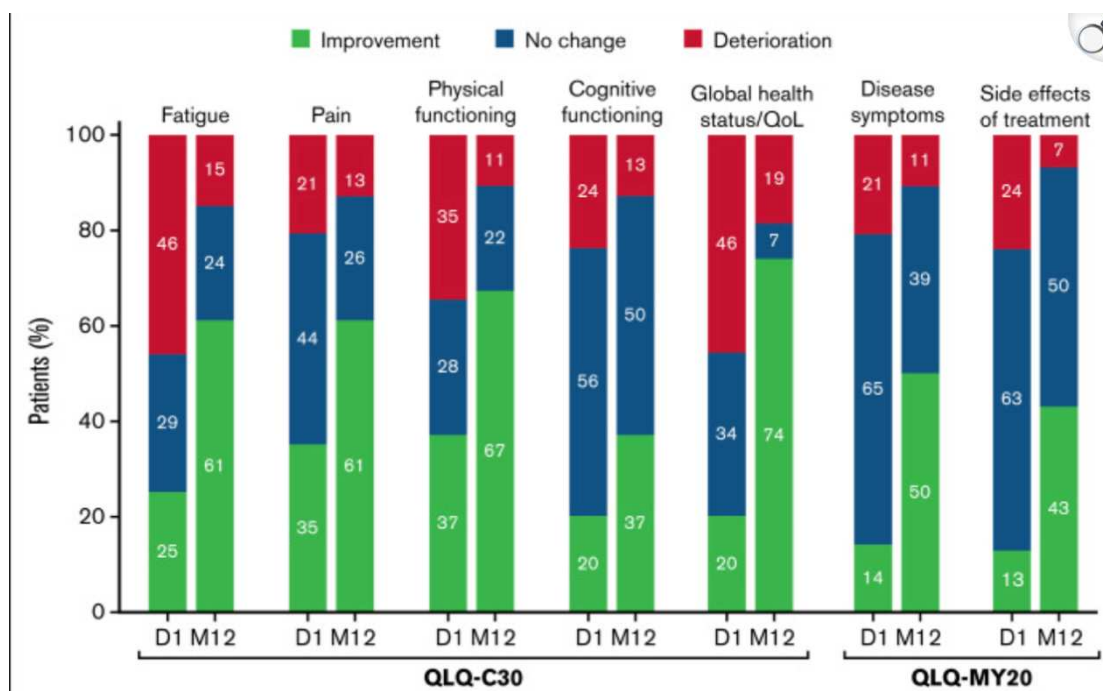


Figure 14: Évaluations principales de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) au premier jour (J1) et au douzième mois (M12) après le traitement par ide-cel [164]

2. Les zones d'ombre de la rémission : entre vulnérabilité biologique, séquelles fonctionnelles et charge mentale

Bien que la satisfaction globale soit élevée, le parcours post-CAR-T n'est pas exempt d'épreuves. La disparition du fardeau thérapeutique laisse place à de nouvelles formes de vulnérabilités, souvent moins visibles mais tout aussi impactantes pour le patient. Si l'immunodépression persistante constitue la principale limite biologique à la réinsertion sociale, elle s'accompagne d'une charge mentale inédite liée à l'absence de traitement protecteur et d'une fatigue résiduelle qui vient parfois tempérer l'enthousiasme de la rémission. Ces inconvénients forment un ensemble de contraintes que le patient doit apprendre à intégrer pour transformer sa survie en une véritable qualité de vie [162].

2.1. La gestion de l'immunodépression : sécuriser l'autonomie sans restreindre la vie sociale

Selon les témoignages, si la phase aiguë de la thérapie par CAR-T cells est dominée par des risques vitaux immédiats, le suivi à long terme, au-delà de six mois, met en évidence l'émergence d'un « handicap invisible » : la fragilité immunitaire persistante. Celle-ci représente, pour environ 40 % des patients, le principal inconvénient du traitement sur le long cours. Cette situation confronte les patients et les soignants à un arbitrage complexe entre une vigilance infectieuse indispensable et la nécessité de favoriser une réinsertion sociale satisfaisante [147],[162].

2.2. Un risque persistant au cœur d'un paradoxe

L'immunodépression post-CAR-T est souvent liée à une déplétion prolongée des plasmocytes, conséquence directe de l'action du traitement sur les cibles tumorales. Le patient se retrouve alors dans une situation paradoxale : il se sent "guéri" et retrouve une énergie physique significative, mais son système immunitaire demeure celui d'un individu extrêmement vulnérable. Cette fragilité, bien que biologique, devient une composante intégrante du quotidien, nécessitant le maintien de prophylaxies et une surveillance régulière des taux d'immunoglobulines, même des années après l'infusion [161],[162].

2.3. De l'interdiction médicale à la gestion autonome du risque

L'enjeu du suivi après une thérapie CAR-T est de dépasser un discours médical centré sur les restrictions pour s'orienter vers une démarche de responsabilisation du patient. Il s'agit de prévenir le risque d'un glissement entre une hospitalisation prolongée et un isolement social auto-imposé, lié à la peur des infections [161],[162],[167].

Cette stratégie repose d'abord sur l'évaluation de l'environnement quotidien. Le patient est encouragé à reconnaître les situations à risque, telles que les lieux clos très

fréquentés ou le contact avec des personnes fébriles, tout en maintenant des activités sociales et de loisirs. Ces dernières sont identifiées par plus de la moitié des patients comme un élément essentiel de leur équilibre et de leur qualité de vie [161],[162].

Par ailleurs, la sécurisation du parcours implique l'apprentissage de la reconnaissance des signaux d'alerte. Le patient doit être en mesure d'identifier précocement des symptômes parfois discrets, comme une fièvre modérée ou une toux persistante, et de maintenir un contact étroit et réactif avec le centre expert afin de permettre une prise en charge rapide si nécessaire [161],[162].

2.4. Maintenir la "vie normale" malgré la vulnérabilité

Le défi du suivi post-CAR-T est de prévenir que la fragilité immunitaire persistante ne devienne un obstacle à la « vie normale » retrouvée, particulièrement valorisée par les patients, comme en témoigne le taux élevé de satisfaction (76 %) lié à l'arrêt des soins chroniques [162].

Cette démarche passe par la validation et l'accompagnement des projets de vie. La reprise d'une activité professionnelle, les déplacements ou les réunions familiales restent possibles, à condition d'adapter les mesures de prévention, notamment par la vaccination de l'entourage et le respect de règles d'hygiène renforcées [162],[173].

Par ailleurs, la réduction de l'anxiété liée au risque infectieux constitue un objectif central. La compréhension du caractère généralement stable et contrôlable de cette fragilité immunitaire, en particulier entre six et vingt-quatre mois après l'infusion, permet au patient d'intégrer cette contrainte dans une routine de surveillance acceptée. Cette appropriation contribue à préserver le bénéfice psychologique de la rémission et à maintenir une qualité de vie satisfaisante [162].

2.5. La morbidité psychologique : vivre avec l'incertitude

Cette dimension psychologique représente l'aspect moins visible de l'autonomie retrouvée après une thérapie par CAR-T cells. Si l'arrêt des traitements continus constitue un soulagement important pour les patients, il modifie également leur manière de se percevoir et leur rapport au temps. Cette situation peut s'expliquer par la présence d'une incertitude concernant l'évolution future de la maladie, à l'origine de difficultés psychologiques [162],[166].

2.6. Vivre sans traitement : une liberté psychologiquement fragile

La fin des traitements de maintenance après une thérapie par CAR-T cells est le plus souvent vécue par les patients comme une véritable libération. L'arrêt du traitement quotidien marque la fin d'un rythme contraignant fait de prises médicamenteuses répétées, de rendez-vous fréquents et d'effets indésirables persistants. Cette rupture avec la chronicité des soins constitue un bénéfice majeur du point de vue de la qualité de vie [162],[166].

Toutefois, cette liberté nouvellement acquise s'accompagne paradoxalement d'une fragilité psychologique. L'absence de traitement, auparavant perçue comme un « filet de sécurité », confronte le patient à une incertitude permanente quant à l'évolution de la maladie. La disparition de cette protection symbolique peut engendrer un sentiment de vulnérabilité, voire d'abandon biologique, dans lequel le patient se sent seul face au risque de rechute [162],[166].

Cette incertitude favorise l'installation d'une anxiété chronique, principalement centrée sur la crainte d'une reprise évolutive. Chaque consultation de suivi ou examen biologique devient alors un moment de forte tension émotionnelle, réactivant la peur de la rechute malgré l'absence de symptômes cliniques. Le patient se situe ainsi dans un entre-deux inconfortable : libéré des contraintes du traitement actif, mais toujours psychologiquement ancré dans la temporalité de la maladie [147],[162].

2.7. Une anxiété persistante malgré la rémission

Même chez les patients bénéficiant de rémissions prolongées, l'espoir reste souvent accompagné d'une inquiétude latente quant à la durabilité de la réponse. Cette tension émotionnelle constante conduit à une hypervigilance corporelle, où chaque symptôme, même banal, peut être interprété comme un signe précoce de rechute [162],[166].

2.8. Une identité de patient inachevée

Le patient se situe alors dans une position intermédiaire inconfortable : il n'est plus sous traitement actif, mais ne se perçoit pas totalement libérer de son identité de malade. Ce statut de « survivant sous surveillance » peut freiner la réinsertion sociale et professionnelle, le patient restant psychologiquement ancré dans la temporalité de la maladie [162], [166].

2.9. Le poids des séquelles à long terme

Cette charge psychologique est renforcée par la persistance de séquelles fonctionnelles, telles que la fatigue chronique ou les troubles cognitifs (mémoire, attention), qui rappellent en permanence la fragilité de l'état de santé. Ces symptômes peuvent altérer la confiance du patient dans ses capacités de récupération et favoriser l'émergence de sentiments de découragement ou de dépression [162],[171].

2.10. Implications pour l'organisation des soins

Ces éléments montrent qu'il est important d'adapter l'organisation du suivi après une thérapie par CAR-T cells. L'intégration précoce des soins de support et d'un accompagnement psychologique apparaît essentielle, non pas dans une logique de fin de vie, mais pour aider les patients à faire face à l'incertitude liée au risque de

rechute. L'objectif est que l'amélioration de la survie s'accompagne également d'une bonne qualité de vie psychologique, en aidant les patients à se projeter dans l'avenir et à retrouver une vie quotidienne plus sereine [145],[153].

VII. Discussion : Vers l'émergence d'un nouveau paradigme de l'accompagnement infirmier

1. De la toxicité clinique à la charge mentale : un transfert de morbidité.

Les résultats mettent en évidence un déplacement de la morbidité plutôt qu'une disparition de celle-ci. Si la thérapie par CAR-T permet une amélioration significative de l'état physique et une réduction des contraintes liées aux traitements chroniques, elle n'annule pas l'impact psychosocial de la maladie. Au contraire, l'arrêt des traitements continus s'accompagne de l'émergence d'une charge émotionnelle spécifique, dominée par l'incertitude [152],[162],[169].

La littérature montre que de nombreux patients continuent à rencontrer des difficultés dans leur vie sociale et relationnelle, traduisant une morbidité psychologique distincte des complications physiques de la maladie. Après la fin des traitements actifs, le patient ne se considère plus comme un malade en traitement, mais comme un survivant restant attentif au risque de rechute. L'absence de traitement ne s'accompagne donc pas toujours d'un sentiment d'apaisement, mais plutôt d'une incertitude persistante. Dans ce contexte, chaque consultation ou bilan de suivi peut devenir un moment chargé émotionnellement, influençant la manière dont le patient perçoit le temps, la maladie et son avenir [147],[162].

2. L'IPA au cœur du continuum : mettre en lumière un rôle majeur

Cette réflexion met en évidence une tension. La littérature souligne que l'IPA occupe une place centrale dans le suivi des patients et que ce rôle est reconnu par les patients et leurs proches. Cependant, les données restent encore limitées concernant sa mise en œuvre concrète dans le parcours de soins des patients traités par cellules CAR-T[152].

Cette lacune interroge la manière dont l'accompagnement infirmier au long cours est actuellement pensé, dans un contexte où l'attention reste majoritairement portée

sur la sécurité biologique et la gestion des toxicités aiguës [168]. Or, les résultats de cette étude montrent que si la thérapie CAR-T permet une réduction de la morbidité physique, elle fait émerger des besoins nouveaux, notamment sur le plan psychologique, émotionnel et social [169].

Dans ce cadre, l'IPA apparaît comme l'acteur le plus légitime pour répondre à ces enjeux, en assurant un accompagnement continu au-delà de la phase hospitalière. L'ETP constitue alors son principal levier d'action. En l'absence de recommandations standardisées pour le suivi au long cours après CAR-T [168], l'ETP permet de transformer un discours médical centré sur les restrictions en outils favorisant l'autonomie du patient, contribuant ainsi à limiter l'auto-isollement social et à soutenir une qualité de vie durable [152],[169].

3. La synergie IRC / IPA : une collaboration horizontale indispensable

Le succès du parcours repose sur la complémentarité de deux expertises infirmières spécialisées :

- L'Infirmier de Recherche Clinique (IRC) : (en cas de protocole d'essai clinique)
 - Il joue un rôle central dans la conduite des essais cliniques en assurant le respect du protocole, la surveillance clinique des participants, la détection et la remontée des événements indésirables, ainsi que l'éducation du patient à reconnaître précocement les signes d'alerte, notamment en collaboration avec les infirmières. Cette fonction contribue à la sécurité des participants, à la qualité du suivi et à la fiabilité des données recueillies [174].
- L'Infirmier en Pratique Avancée (IPA) :
 - Il est au cœur de l'expérience vécue par le patient. Grâce à sa vision globale du parcours de soins, il facilite le travail en équipe et oriente le patient vers le professionnel le plus adapté. Il peut accompagner surtout les aspects psychologiques et aider le patient à retrouver une vie sociale et quotidienne plus stable, un point encore peu pris en compte dans les protocoles actuels [175],[176].

VIII. Conclusion

L'introduction des CAR-T cells dans le traitement du myélome multiple représente une avancée majeure, à la fois sur le plan scientifique et humain. En effet, ce travail montre que leur impact ne se limite pas à des taux de réponse et de rémission de la maladie, mais influence également de manière significative la qualité de vie des patients.

Le vécu des patients est marqué par un fort contraste : d'un côté, une perte d'autonomie importante lors des phases hospitalières critiques ; de l'autre, le soulagement d'un retour à domicile sans traitement quotidien. Toutefois, l'analyse des données de qualité de vie met en évidence que la diminution des signes biologiques de la maladie et des morbidités cliniques ne s'accompagne pas nécessairement d'une amélioration complète des dimensions psychologiques et sociales de la qualité de vie.

La réussite de cette thérapie repose donc sur une coordination étroite entre les professionnels de santé. Le rôle de l'Infirmier en Pratique Avancée (IPA), aujourd'hui reconnu dans le parcours de soins, apparaît central, bien qu'il reste encore peu étudié dans le contexte des CAR-T cells.

En conclusion, l'amélioration réelle de la qualité de vie ne dépend pas uniquement de l'innovation thérapeutique, mais également de notre capacité à accompagner le patient tout au long de son parcours de soins. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) apparaît comme un levier essentiel pour transformer une avancée technologique en un parcours de soins plus autonome, plus humain et mieux adapté aux enjeux psychologiques et sociaux vécus par les patients [172]. L'étude de la qualité de vie constitue ainsi un élément essentiel dans l'évaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques.

IX. Bibliographie

- [1] P. Rodriguez-Otero, B. Paiva, et J. F. San-Miguel, « Roadmap to cure multiple myeloma », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 100, nov. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102284.
- [2] S. Manier et X. Leleu, « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, n° 3, p. 125-136, juin 2011, doi: 10.1016/j.immbio.2011.04.001.
- [3] Z. X, Z. H, L. H, W. J, et X. Y, « CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies », *Front. Immunol.*, vol. 14, févr. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1101495.
- [4] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Les plasmocytes », Société canadienne du cancer. Consulté le: 2 mars 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/what-is-multiple-myeloma/the-plasma-cells>
- [5] S. V. Rajkumar, « Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management », *Am. J. Hematol.*, vol. 97, n° 8, p. 1086-1107, août 2022, doi: 10.1002/ajh.26590.
- [6] « Cellules hématopoïétiques : définition – MyPathologyReport ». Consulté le: 28 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mypathologyreport.ca/fr/pathology-dictionary/hematopoietic-cells/>
- [7] « Myélome multiple | La Revue du Praticien ». Consulté le: 8 mai 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/myelome-multiple-0>
- [8] « Myeloma - Cancer Stat Facts », SEER. Consulté le: 8 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
- [9] I. N. D. Cancer, « L'essentiel ». Consulté le: 8 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/myelome-multiple/comprendre-la-maladie/l-essentiel>
- [10] M. Heider, K. Nickel, M. Högner, et F. Bassermann, « Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution », *Oncol. Res. Treat.*, vol. 44, n° 12, p. 672-681, déc. 2021, doi: 10.1159/000520312.
- [11] W. J. Chng, O. Glebov, P. L. Bergsagel, et W. M. Kuehl, « Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 20, n° 4, p. 571-596, déc. 2007, doi: 10.1016/j.beha.2007.08.004.
- [12] A. Palumbo et K. Anderson, « Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, n° 11, p. 1046-1060, mars 2011, doi: 10.1056/NEJMra1011442.
- [13] « Figure 2 : La physiopathologie du myélome multiple (22) », ResearchGate. Consulté le: 28 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/La-physiopathologie-du-myelome-multiple-22_fig2_352159449
- [14] A. Kalff et A. Spencer, « The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies », *Blood Cancer J.*, vol. 2, n° 9, p. e89-e89, sept. 2012, doi: 10.1038/bcj.2012.37.
- [15] M. Diaz-delCastillo, A. D. Chantry, M. A. Lawson, et A.-M. Heegaard, « Multiple myeloma—A painful disease of the bone marrow », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 112, p. 49-58, avr. 2021, doi: 10.1016/j.semcdb.2020.10.006.

- [16] A. Jaccard, E. Desport, D. Mohty, et F. Bridoux, « Amylose AL », *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, n° 2, p. 89-97, févr. 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2014.08.003.
- [17] P. Menè, A. Stoppacciaro, S. Lai, et F. Festuccia, « Light Chain Cast Nephropathy in Multiple Myeloma: Prevalence, Impact and Management Challenges », *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.*, vol. 15, p. 173-183, mai 2022, doi: 10.2147/IJNRD.S280179.
- [18] P. Yadav *et al.*, « Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study », *Blood Cancer J.*, vol. 10, n° 3, p. 28, mars 2020, doi: 10.1038/s41408-020-0295-4.
- [19] S. A. Albagoush, C. Shumway, et A. M. Azevedo, « Multiple Myeloma », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Consulté le: 11 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
- [20] V. De Stefano *et al.*, « Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel », *Haematologica*, vol. 107, n° 11, p. 2536-2547, juill. 2022, doi: 10.3324/haematol.2022.280893.
- [21] « Memoire Online - Détection du myélome par électrophorèse de protéines sériques dans l'ouest algérien - Amel BENSELAMA », Memoire Online. Consulté le: 28 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.memoireonline.com/01/14/8402/Detection-du-myelome-par-electrophorese-de-proteines-seriques-dans-l-ouest-algerien.html>
- [22] « Memoire Online - Détection du myélome par électrophorèse de protéines sériques dans l'ouest algérien - Amel BENSELAMA », Memoire Online. Consulté le: 27 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.memoireonline.com/01/14/8402/Detection-du-myelome-par-electrophorese-de-proteines-seriques-dans-l-ouest-algerien.html>
- [23] « Parcours Myélome multiple », vol. 374, 2009.
- [24] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Symptômes du myélome multiple », Société canadienne du cancer. Consulté le: 29 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/signs-and-symptoms>
- [25] I. W. G. on the E. of C. R. to Humans, « MELPHALAN », in *Pharmaceuticals*, International Agency for Research on Cancer, 2012. Consulté le: 12 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304320/>
- [26] « Melphalan : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 12 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/melphalan-2274.html>
- [27] « 2006-IMF-La dexaméthasone et autres stéroïdes.pdf ». Consulté le: 12 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/2006-IMF-La%20dexamethasone%20et%20autres%20stero%C3%AFdes.pdf>
- [28] « Dexaméthasone », International Myeloma Foundation. Consulté le: 12 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/dexamethasone>
- [29] M. H. Ogino et P. Tadi, « Cyclophosphamide », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Consulté le: 12 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>

- [30] S. A. Minnie et G. R. Hill, « Autologous Stem Cell Transplantation for Myeloma: Cyto-reduction or an Immunotherapy? », *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 651288, mars 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.651288.
- [31] R. Al Hamed, A. H. Bazarbachi, F. Malard, J.-L. Harousseau, et M. Mohty, « Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma », *Blood Cancer J.*, vol. 9, n° 4, p. 1-10, avr. 2019, doi: 10.1038/s41408-019-0205-9.
- [32] « ASCT_Booklet_2021_04132021-1.pdf ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://themmrf.org/wp-content/uploads/2023/05/ASCT_Booklet_2021_04132021-1.pdf
- [33] D. Clerc, J.-P. Fermand, et X. Mariette, « Treatment of multiple myeloma », *Joint Bone Spine*, vol. 70, n° 3, p. 175-186, juin 2003, doi: 10.1016/S1297-319X(03)00018-6.
- [34] « Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://oce-ovid-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/02186188-202002000-00002/HTML>
- [35] D. Karam et S. Kumar, « Post-Transplant Maintenance Treatment Options in Multiple Myeloma », *Oncol. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 69-88, févr. 2021, doi: 10.1007/s40487-021-00143-7.
- [36] B. Dhakal *et al.*, « Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction », *JAMA Oncol.*, vol. 4, n° 3, p. 343-350, mars 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4600.
- [37] P. Rodriguez-Otero, B. Paiva, et J. F. San-Miguel, « Roadmap to cure multiple myeloma », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 100, p. 102284, nov. 2021, doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102284.
- [38] S. A. Albagoush, C. Shumway, et A. M. Azevedo, « Multiple Myeloma », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
- [39] M. Loukhnati, F. E. Lahlimi, et I. Tazi, « Bilan d'activité de l'unité de greffe de moelle osseuse du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, Maroc: 2012-2018 », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 39, p. 176, juill. 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.39.176.29029.
- [40] S. Fares, H. Hadri, M. Rachid, T. Moutiqui, B. Oukkache, et A. Quessar, « Myélome multiple et autogreffe des cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation: expérience du Service d'Hématologie Clinique de Casablanca au Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 39, p. 105, juin 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.39.105.18994.
- [41] J. H. Kim et A. R. Scialli, « Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. », *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.*, vol. 122, n° 1, p. 1-6, juill. 2011, doi: 10.1093/toxsci/kfr088.
- [42] « Thalidomide in Multiple Myeloma ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/thalidomide-multiple-myeloma>
- [43] S. A. Holstein et P. L. McCarthy, « Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience », *Drugs*, vol. 77, n° 5, p. 505-520, avr. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0689-1.

- [44] A. Colley, T. Brauns, A. E. Sluder, M. C. Poznansky, et Y. Gemechu, « Immunomodulatory drugs: a promising clinical ally for cancer immunotherapy », *Trends Mol. Med.*, vol. 30, n° 8, p. 765-780, août 2024, doi: 10.1016/j.molmed.2024.05.001.
- [45] B. Barlogie *et al.*, « Treatment of multiple myeloma », *Blood*, vol. 103, n° 1, p. 20-32, janv. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-04-1045.
- [46] M. Merz, T. Dechow, M. Scheytt, C. Schmidt, B. Hackanson, et S. Knop, « The clinical management of lenalidomide-based therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma », *Ann. Hematol.*, vol. 99, n° 8, p. 1709-1725, 2020, doi: 10.1007/s00277-020-04023-4.
- [47] P. G. Richardson *et al.*, « Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib », *Blood*, vol. 121, n° 11, p. 1961-1967, mars 2013, doi: 10.1182/blood-2012-08-450742.
- [48] « Bortezomib Treatment for Multiple Myeloma - Brad L Stanford, Stacey D Zondor, 2003 ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1345/aph.1D262>
- [49] M. Kropff, G. Bisping, D. Wenning, W. E. Berdel, et J. Kienast, « Proteasome inhibition in multiple myeloma », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n° 11, p. 1623-1639, juill. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2006.02.015.
- [50] P. G. Richardson *et al.*, « A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, n° 26, p. 2609-2617, juin 2003, doi: 10.1056/NEJMoa030288.
- [51] R. Hájek, R. Bryce, S. Ro, B. Klencke, et H. Ludwig, « Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM) », *BMC Cancer*, vol. 12, p. 415, sept. 2012, doi: 10.1186/1471-2407-12-415.
- [52] S. Arastu-Kapur *et al.*, « Nonproteasomal Targets of the Proteasome Inhibitors Bortezomib and Carfilzomib: a Link to Clinical Adverse Events », *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, n° 9, p. 2734-2743, mai 2011, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1950.
- [53] M. Reboud-Ravaux, « Le protéasome, la seconde vie d'une cible thérapeutique validée : aspects structuraux et nouveaux inhibiteurs », *Biol. Aujourd'hui*, vol. 215, n° 1-2, Art. n° 1-2, 2021, doi: 10.1051/jbio/2021005.
- [54] « Recherche d'un essai clinique - Myélome Multiple ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/essais/ixazomib-mln9708/283.html>
- [55] J. Kort, A. Rivera, S. Senigarapu, et J. J. Driscoll, « Revolutions at the frontline of multiple myeloma treatment: lessons and challenges to finding a cure », *Front. Oncol.*, vol. 15, juin 2025, doi: 10.3389/fonc.2025.1578529.
- [56] J. Panaampon, R. Kariya, et S. Okada, « Elotuzumab, a potential therapeutic humanized anti-SLAMF7 monoclonal antibody, enhances natural killer cell-mediated killing of primary effusion lymphoma cells », *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 71, n° 10, p. 2497-2509, oct. 2022, doi: 10.1007/s00262-022-03177-6.
- [57] M. Ishibashi *et al.*, « Clinical impact of serum soluble SLAMF7 in multiple myeloma », *Oncotarget*, vol. 9, n° 78, p. 34784-34793, oct. 2018, doi: 10.18632/oncotarget.26196.

- [58] K. S. Campbell, A. D. Cohen, et T. Pazina, « Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma », *Front. Immunol.*, vol. 9, nov. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02551.
- [59] « EMPLICITI (elotuzumab) - Myélome multiple », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402816/fr/empliciti-elotuzumab-myelome-multiple
- [60] H. M. Lokhorst *et al.*, « Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 13, p. 1207-1219, sept. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
- [61] « EMA recommends conditional approval of daratumumab », The Pharmaceutical Journal. Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/ema-recommends-conditional-approval-of-daratumumab>
- [62] « DARZALEX® (daratumumab) Approved by U.S. FDA: First Human Anti-CD38 Monoclonal Antibody Available for the Treatment of Multiple Myeloma », JNJ.com. Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/darzalex-daratumumab-approved-by-us-fda-first-human-anti-cd38-monoclonal-antibody-available-for-the-treatment-of-multiple-myeloma>
- [63] « European Commission Extends Approval for Janssen's DARZALEX® ▼ (daratumumab) to Include Multiple Myeloma Patients Who Have Received at Least One Prior Therapy », JNJ.com. Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-extends-approval-for-janssens-darzalex-daratumumab-to-include-multiple-myeloma-patients-who-have-received-at-least-one-prior-therapy>
- [64] H. M. Lokhorst *et al.*, « Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 13, p. 1207-1219, sept. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
- [65] M. B. Overdijk *et al.*, « The Therapeutic CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab Induces Programmed Cell Death via Fcγ Receptor-Mediated Cross-Linking », *J. Immunol.*, vol. 197, n° 3, p. 807-813, août 2016, doi: 10.4049/jimmunol.1501351.
- [66] K. Bisht *et al.*, « Immunomodulatory properties of CD38 antibodies and their effect on anticancer efficacy in multiple myeloma », *Cancer Med.*, vol. 12, n° 20, p. 20332-20352, oct. 2023, doi: 10.1002/cam4.6619.
- [67] F. Shen et W. Shen, « Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma: A Review and Comparison With Daratumumab », *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 21, p. 15330338221106563, juill. 2022, doi: 10.1177/15330338221106563.
- [68] A. C. Register, S. S. Tarighat, et H. Y. Lee, « Bioassay Development for Bispecific Antibodies—Challenges and Opportunities », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 10, p. 5350, mai 2021, doi: 10.3390/ijms22105350.
- [69] Y. Guo *et al.*, « Teclistamab: Mechanism of action, clinical, and translational science », *Clin. Transl. Sci.*, vol. 17, n° 1, p. e13717, janv. 2024, doi: 10.1111/cts.13717.
- [70] X. Zhou, J. M. Waldschmidt, et H. Einsele, « Bispecific antibodies in multiple myeloma: maximizing potential through rational combination therapies », *Blood Rev.*, vol. 74, p. 101342, nov. 2025, doi: 10.1016/j.blre.2025.101342.

- [71] A. Chari *et al.*, « Talquetamab, a T-Cell–Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 24, p. 2232-2244, déc. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
- [72] R. Belkhir, « Myélome multiple : ce que le rhumatologue doit savoir en 2025 », *Rev. Rhum.*, vol. 93, n° 1, p. 78-87, janv. 2026, doi: 10.1016/j.rhum.2025.01.022.
- [73] S. V. Rajkumar, O. Landgren, et M.-V. Mateos, « Smoldering multiple myeloma », *Blood*, vol. 125, n° 20, p. 3069-3075, mai 2015, doi: 10.1182/blood-2014-09-568899.
- [74] « Multiple Myeloma Diagnostic Criteria », International Myeloma Foundation. Consulté le: 30 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/newly-diagnosed/multiple-myeloma-diagnostic-criteria>
- [75] « EHA-ESMO clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of MM », Multiple Myeloma Hub. Consulté le: 11 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/eha-esmo-clinical-practice-guidelines-for-the-diagnosis-treatment-and-follow-up-of-mm>
- [76] S. V. Rajkumar, « Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 99, n° 9, p. 1802-1824, 2024, doi: 10.1002/ajh.27422.
- [77] S. A. Albagoush, C. Shumway, et A. M. Azevedo, « Multiple Myeloma », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Consulté le: 30 avril 2026. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534764/>
- [78] B. Sirohi et R. Powles, « Multiple myeloma », *The Lancet*, vol. 363, n° 9412, p. 875-887, mars 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)15736-X.
- [79] M. S. Akasheh, C. O. Freytes, et D. H. Vesole, « Melphalan-associated pulmonary toxicity following high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 26, n° 10, p. 1107-1109, nov. 2000, doi: 10.1038/sj.bmt.1702664.
- [80] « Evaluating the adverse effects of melphalan formulations - Elaine Xiang, Jian Ni, Brett Glotzbecker, Jacob Laubach, Robert Soiffer, Anne M McDonnell, 2019 ». Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1177/1078155218804042>
- [81] G. Shah, S. Giralt, et P. Dahi, « Optimizing high dose melphalan », *Blood Rev.*, vol. 64, p. 101162, mars 2024, doi: 10.1016/j.blre.2023.101162.
- [82] J. M. Hernández *et al.*, « Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma », *Br. J. Haematol.*, vol. 127, n° 2, p. 159-164, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05186.x.
- [83] A. N. Wilkinson et N. Sumar, « Principes de base de la chimiothérapie à l'intention des médecins de famille », *Can. Fam. Physician*, vol. 68, n° 1, p. e5-e9, janv. 2022, doi: 10.46747/cfp.6801e5.
- [84] L. H. Fraiser, S. Kanekal, et J. P. Kehrer, « Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem », *Drugs*, vol. 42, n° 5, p. 781-795, nov. 1991, doi: 10.2165/00003495-199142050-00005.
- [85] A. N. Wilkinson et N. Sumar, « Principes de base de la chimiothérapie à l'intention des médecins de famille », *Can. Fam. Physician*, vol. 68, n° 1, p. e5-e9, janv. 2022, doi: 10.46747/cfp.6801e5.
- [86] « Cyclophosphamide », in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and

- Kidney Diseases, 2012. Consulté le: 25 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548059/>
- [87] H. S. Lee et C.-K. Min, « Optimal maintenance and consolidation therapy for multiple myeloma in actual clinical practice », *Korean J. Intern. Med.*, vol. 31, n° 5, p. 809-819, sept. 2016, doi: 10.3904/kjim.2016.110.
- [88] C. A. Gordillo *et al.*, « Gastrointestinal toxicity of high-dose melphalan in autologous hematopoietic stem cell transplantation: identification of risk factors and a benchmark for experimental therapies », *Ann. Hematol.*, vol. 100, n° 7, p. 1863-1870, juill. 2021, doi: 10.1007/s00277-020-04378-8.
- [89] A. Waszczuk-Gajda *et al.*, « Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study », *J. Clin. Med.*, vol. 11, n° 12, p. 3541, juin 2022, doi: 10.3390/jcm11123541.
- [90] « Scalp Cooling During Transplantation for Myeloma: Is Hair Loss Avoidable? », Cancer Network. Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/scalp-cooling-during-transplantation-for-myeloma-is-hair-loss-avoidable->
- [91] « Traitement intensif du myélome multiple – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/traitement-intensif-du-myelome-multiple/>
- [92] W. Guo *et al.*, « A Risk Stratification System in Myeloma Patients with Autologous Stem Cell Transplantation », *Cancers*, vol. 16, n° 6, p. 1116, mars 2024, doi: 10.3390/cancers16061116.
- [93] N. Raje et K. Anderson, « Thalidomide — A Revival Story », *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, n° 21, p. 1606-1609, nov. 1999, doi: 10.1056/NEJM199911183412110.
- [94] D. M. Weber *et al.*, « Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 21, p. 2133-2142, nov. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa070596.
- [95] J. S. 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 », *Lancet Oncol.*, vol. 14, n° 11, p. 1055-1066, oct. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
- [96] R. C. Kane, P. F. Bross, A. T. Farrell, et R. Pazdur, « Velcade®: U.S. FDA Approval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy », *The Oncologist*, vol. 8, n° 6, p. 508-513, 2003, doi: 10.1634/theoncologist.8-6-508.
- [97] D. S. Siegel *et al.*, « A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma », *Blood*, vol. 120, n° 14, p. 2817-2825, oct. 2012, doi: 10.1182/blood-2012-05-425934.
- [98] « Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 26 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoa1516282?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov#f01
- [99] « Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma ». Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://oce-ovid-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/00006024-201608250-00010/HTML>

- [100] « Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial ». Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://oce-ovid-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/00005083-202303100-00013/HTML>
- [101] M. Attal *et al.*, « Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study », *The Lancet*, vol. 394, n° 10214, p. 2096-2107, déc. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
- [102] C. for D. E. and Research, « FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approvals of Imjudo (tremelimumab) in combination with durvalumab for unresectable hepatocellular carcinoma, and Tecvayli (teclistamab-cqyv) for relapsed or refractory multiple myeloma », *FDA*, sept. 2024, Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approvals-imjudo-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable>
- [103] « Targeting cancer with CAR T cell therapy - Bristol Myers Squibb ». Consulté le: 6 février 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bms.com/media/media-library/scientific-media-resources/targeting-cancer-with-cell-therapy.html>
- [104] L. G. Rodríguez-Lobato, M. Ganzetti, C. Fernández de Larrea, M. Hudecek, H. Einsele, et S. Danhof, « CAR T-Cells in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Directions », *Front. Oncol.*, vol. 10, juill. 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.01243.
- [105] E. Bourbon, H. Ghesquières, et E. Bachy, « CAR-T cells, from principle to clinical applications », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 108, n° 10, Supplement, p. S4-S17, oct. 2021, doi: 10.1016/j.bulcan.2021.02.017.
- [106] « Thérapie par cellules CAR-T - Service d'hématologie aux HUG - HUG ». Consulté le: 6 février 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/hematologie/therapie-par-cellules-car-t>
- [107] X. Zhang, H. Zhang, H. Lan, J. Wu, et Y. Xiao, « CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies », *Front. Immunol.*, vol. 14, févr. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1101495.
- [108] T. Yu, J.-H. Jiao, et M.-F. Wu, « CAR-T cells in the treatment of multiple myeloma: an encouraging cell therapy », *Front. Immunol.*, vol. 16, p. 1499590, févr. 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1499590.
- [109] « Myélome multiple et traitement par cellules CAR-T », NetCancer. Consulté le: 24 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://netcancer.net/traitement-car-t-myelome-multiple/>
- [110] D. G. Coffey *et al.*, « Single-cell analysis of the multiple myeloma microenvironment after γ -secretase inhibition and CAR T-cell therapy », *Blood*, vol. 145, n° 2, p. 220-233, janv. 2025, doi: 10.1182/blood.2024025231.
- [111] B. Yu, T. Jiang, et D. Liu, « BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma », *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol*, vol. 13, p. 125, sept. 2020, doi: 10.1186/s13045-020-00962-7.
- [112] P. Pophali, J. Rosenblatt, et D. Avigan, « CAR-T cell therapy for multiple myeloma: An update on the current state and future potential », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 38, n° 4, p. 101659, déc. 2025, doi: 10.1016/j.beha.2025.101659.

- [113] M. Merz *et al.*, « Idecabtagene vicleucel or ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma: An international multicenter study », *HemaSphere*, vol. 9, n° 1, p. e70070, janv. 2025, doi: 10.1002/hem3.70070.
- [114] « CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) », International Myeloma Foundation. Consulté le: 26 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/treatment/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel>
- [115] « Fiche_cellules_car_t_SI.pdf ». Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2023-11/Fiche_cellules_car_t_SI.pdf
- [116] L. Fala, « Abecma (Idecabtagene Vicleucel) First-in-Class BCMA-Directed CAR T-Cell Therapy Approved for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma », oct. 2021, Consulté le: 27 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ahdbonline.com/issues/2021/december-2021-twelfth-annual-payers-guide/abecma-idecabtagene-vicleucel-first-in-class-bcma-directed-car-t-cell-therapy-approved-for-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
- [117] N. C. Munshi *et al.*, « Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 8, p. 705-716, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2024850.
- [118] J. G. Berdeja *et al.*, « Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study », *The Lancet*, vol. 398, n° 10297, p. 314-324, juill. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- [119] A. Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, « Cytokine release syndrome », *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, p. 56, juin 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [120] P. Arvanitis, A. Tziotis, S. Papadimitos, et D. Farmakiotis, « Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cytokine Release Syndrome in Patients with Cancer: Focus on Infectious Disease Considerations », *Curr. Oncol.*, vol. 32, n° 4, p. 198, mars 2025, doi: 10.3390/currenol32040198.
- [121] Nanjing Legend Biotech Co., « A Clinical Study of Legend Biotech BCMA-chimeric Antigen Receptor Technology in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma Patients », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03090659, juin 2023. Consulté le: 27 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090659>
- [122] « Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine ». Consulté le: 27 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1817226?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [123] « Orphanet : Essais cliniques ». Consulté le: 27 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/research-trials/clinical-trial-network/573478?country=&mode=name&name=Cartitude-4&recruiting=0&terminated=0>
- [124] « Orphanet: KarMMa-3 : Etude de phase 3, multicentrique, randomisée et ouverte visant à comparer l'efficacité et la sécurité de BB2121 par rapport aux triplets standard chez les sujets atteints de myélome multiple récidivant et réfractaire (Rrmm) - FR ». Consulté le: 27 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

- <https://www.orpha.net/fr/research-trials/clinical-trial/657986?country=&mode=&name=&recruiting=0&terminated=0>
- [125] P. Rodriguez-Otero *et al.*, « Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 388, n° 11, p. 1002-1014, mars 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2213614.
 - [126] J. San-Miguel *et al.*, « Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 389, n° 4, p. 335-347, juill. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
 - [127] « CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) - Myélome multiple », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 30 novembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639814/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple
 - [128] « ABECMA (idécabtagène vicleucel) - Myélome multiple », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 2 décembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple
 - [129] « ABECMA (idécabtagène vicleucel) - Myélome multiple », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 26 décembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple
 - [130] « CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) - Myélome multiple », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 26 décembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639814/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple
 - [131] O. O. O. MBBS MD, MPH, « Expert Perspectives: T-Cell Fitness and Its Role in CAR-T Treatment Planning | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways ». Consulté le: 28 décembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/view/expert-perspectives-t-cell-fitness-and-its-role-in-car-t-treatment-planning>
 - [132] K. M. Mahadeo *et al.*, « Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 1, p. 45-63, 2019, doi: 10.1038/s41571-018-0075-2.
 - [133] L. D. Anderson *et al.*, « CAR T-Cell therapy for Myeloma: Where are we now and what is needed to move CAR T-cells forward to earlier lines of therapy? Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy », *Transplant. Cell. Ther.*, vol. 30, n° 1, p. 17-37, janv. 2024, doi: 10.1016/j.jtct.2023.10.022.
 - [134] « Myélome multiple et traitement par cellules CAR-T », NetCancer. Consulté le: 29 décembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://netcancer.net/traitement-car-t-myelome-multiple/>
 - [135] Z. Gong *et al.*, « Adverse effects and non-relapse mortality of BCMA directed T cell therapies in multiple myeloma: an FAERS database study », *Blood Cancer J.*, vol. 14, n° 1, p. 36, mars 2024, doi: 10.1038/s41408-024-01023-9.
 - [136] K. Rejeski *et al.*, « The CAR-HEMATOTOX score as a prognostic model of toxicity and response in patients receiving BCMA-directed CAR-T for relapsed/refractory multiple myeloma », *J. Hematol. Oncol./J Hematol Oncol*, vol. 16, p. 88, juill. 2023, doi: 10.1186/s13045-023-01465-x.
 - [137] A. Kowalski *et al.*, « Tocilizumab prophylaxis for patients with multiple myeloma treated with bispecific antibodies », *Blood Adv.*, vol. 9, n° 19, p. 4979-4986, juill. 2025, doi: 10.1182/bloodadvances.2025016911.

- [138] J. N. Brudno et J. N. Kochenderfer, « Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management », *Blood Rev.*, vol. 34, p. 45-55, mars 2019, doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- [139] H. Ludwig et al., « Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network », *Lancet Oncol.*, vol. 24, n° 6, p. e255-e269, juin 2023, doi: 10.1016/S1470-2045(23)00159-6.
- [140] N. Ahmed et al., « “Waitlist mortality” is high for myeloma patients with limited access to BCMA therapy », *Front. Oncol.*, vol. 13, p. 1206715, août 2023, doi: 10.3389/fonc.2023.1206715.
- [141] N. Nathwani et al., « Patient perspectives on symptoms, health-related quality of life, and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma », *Support. Care Cancer*, vol. 30, n° 7, p. 5859-5869, 2022, doi: 10.1007/s00520-022-06979-7.
- [142] K. L. Chohan, E. L. Siegler, et S. S. Kenderian, « CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance », *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, vol. 18, n° 2, p. 9-18, avr. 2023, doi: 10.1007/s11899-023-00687-7.
- [143] I. Yakoub-Agha et al., « Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) », *Haematologica*, vol. 105, n° 2, p. 297-316, févr. 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.229781.
- [144] A. Sharma, V. Singh, et A. Deol, « Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in CAR-T Cell Therapy Recipients », *Transplant. Cell. Ther.*, vol. 29, n° 2, p. 108.e1-108.e7, févr. 2023, doi: 10.1016/j.jtct.2022.11.004.
- [145] T. Alsuliman et al., « Suivi au moyen-terme des patients faisant l’objet d’un traitement par CAR-T cells : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 108, n° 12, Supplement, p. S65-S71, déc. 2021, doi: 10.1016/j.bulcan.2020.11.015.
- [146] T. W. Laetsch et al., « Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 20, n° 12, p. 1710-1718, déc. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30493-0.
- [147] E. R. A. Pennings et al., « Patient-reported outcomes in patients with hematologic malignancies treated with CAR T-cell therapy in Europe », *Blood Adv.*, vol. 9, n° 24, p. 6380-6393, sept. 2025, doi: 10.1182/bloodadvances.2025017081.
- [148] « Parcours du patient traité par CAR-T cells | Média | Hospices Civils de Lyon - CHU de Lyon ». Consulté le: 11 janvier 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/parcours-patient-traite-par-car-t-cells>
- [149] « Myélome multiple et traitement par cellules CAR-T », NetCancer. Consulté le: 11 janvier 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://netcancer.net/traitement-car-t-myelome-multiple/>
- [150] G. D. Myers, M. R. Verneris, A. Goy, et R. T. Maziarz, « Perspectives on outpatient administration of CAR-T cell therapy in aggressive B-cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia », *J. Immunother. Cancer*, vol. 9, n° 4, p. e002056, avr. 2021, doi: 10.1136/jitc-2020-002056.

- [151] D. K. Hansen *et al.*, « Clinician and administrator perspectives on outpatient administration of ciltacabtagene autoleucel in relapsed or refractory multiple myeloma », *Front. Immunol.*, vol. 15, p. 1405452, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1405452.
- [152] D. Kisielewski et M. Naegele, « Advanced Practice Nursing and CAR-T Cell Therapy: Opportunities, Challenges and Future Directions », *Semin. Oncol. Nurs.*, vol. 40, n° 3, p. 151628, juin 2024, doi: 10.1016/j.soncn.2024.151628.
- [153] F. Djebbari *et al.*, « Treatment-free interval as an additional measure of efficacy in a large UK dataset of transplant ineligible myeloma patients », *PLoS ONE*, vol. 15, n° 2, p. e0229469, févr. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0229469.
- [154] N. Despiéglé *et al.*, « Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 19, n° 1, p. e13-e28, janv. 2019, doi: 10.1016/j.clml.2018.08.019.
- [155] « Charlson Comorbidity Index (CCI) – Strokengine ». Consulté le: 2 mai 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://strokengine.ca/fr/assessments/charlson-comorbidity-index-cci/>
- [156] R. Mina *et al.*, « Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial », *Lancet Haematol.*, vol. 12, n° 1, p. e45-e56, janv. 2025, doi: 10.1016/S2352-3026(24)00320-X.
- [157] A. Fleischer *et al.*, « Balancing Treatment Intervals and Quality of Life in Multiple Myeloma Patients: Patient Perspectives and Recommendations », *Blood*, vol. 144, n° Supplement 1, p. 284, nov. 2024, doi: 10.1182/blood-2024-205037.
- [158] R. Crawford *et al.*, « The patient experience of relapsed refractory multiple myeloma and perspectives on emerging therapies », *Cancer Rep.*, vol. 5, n° 11, p. e1603, févr. 2022, doi: 10.1002/cnr2.1603.
- [159] A. Chari *et al.*, « Patient-Reported Factors in Treatment Satisfaction in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) », *The Oncologist*, vol. 24, n° 11, p. 1479-1487, nov. 2019, doi: 10.1634/theoncologist.2018-0724.
- [160] J. Dong *et al.*, « In-depth analysis of the safety of CAR-T cell therapy for solid tumors », *Front. Immunol.*, vol. 16, p. 1548979, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1548979.
- [161] J. Wat et S. Barmettler, « Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 10, n° 2, p. 460-466, févr. 2022, doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.037.
- [162] M. Delforge *et al.*, « Analysis of patient-reported experiences up to 2 years after receiving idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) for relapsed or refractory multiple myeloma: Longitudinal findings from the phase 2 KarMMa trial », *Leuk. Res.*, vol. 129, p. 107074, juin 2023, doi: 10.1016/j.leukres.2023.107074.
- [163] W. J. Furlong, D. H. Feeny, G. W. Torrance, et R. D. Barr, « The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies », *Ann. Med.*, vol. 33, n° 5, p. 375-384, juill. 2001, doi: 10.3109/07853890109002092.
- [164] M. Delforge *et al.*, « Health-related quality of life with idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma », *Blood Adv.*, vol. 6, n° 4, p. 1309-1318, févr. 2022, doi: 10.1182/bloodadvances.2021005913.

- [165] A. A. Pillai *et al.*, « The Neurocognitive Impact of CAR T Cell Therapy in Hematological Cancers: A Systematic Review of Cognitive Function, Quality of Life, and Psychological Outcomes », *Health Sci. Rep.*, vol. 8, n° 12, p. e71571, nov. 2025, doi: 10.1002/hsr2.71571.
- [166] N. Shah *et al.*, « Patient experience before and after treatment with idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121): qualitative analysis of patient interviews in the KarMMa trial », *Leuk. Res.*, vol. 120, p. 106921, sept. 2022, doi: 10.1016/j.leukres.2022.106921.
- [167] L. B. Oswald *et al.*, « Meaningful change in patient-reported outcomes after CAR-T for multiple myeloma: differences by race and ethnicity », *Blood Adv.*, vol. 10, n° 6, p. 1959-1963, janv. 2026, doi: 10.1182/bloodadvances.2025018951.
- [168] E. Tchernonog *et al.*, « Health-related quality of life in patients with hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: review and current progress », *Haematologica*, vol. 109, n° 8, p. 2401-2419, mars 2024, doi: 10.3324/haematol.2022.282363.
- [169] R. Cheng, K. Scippa, F. L. Locke, J. T. Snider, et H. Jim, « Patient Perspectives on Health-Related Quality of Life in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Car T-Cell Therapy: A Qualitative Study », *Oncol. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 123-141, nov. 2021, doi: 10.1007/s40487-021-00174-0.
- [170] C. L. Stenson, J. Vidrine, F. Dewhurst, W. Osborne, T. Menne, et R. Stocker, « A qualitative service evaluation of patient and caregiver experiences of CAR-T therapy: Recommendations for service development and implications for palliative care teams », *Palliat. Med.*, vol. 37, n° 2, p. 215-220, févr. 2023, doi: 10.1177/02692163221138880.
- [171] J. S. Abramson *et al.*, « Health-related quality of life with lisocabtagene maraleucel vs standard of care in relapsed or refractory LBCL », *Blood Adv.*, vol. 6, n° 23, p. 5969-5979, sept. 2022, doi: 10.1182/bloodadvances.2022008106.
- [172] L. B. Oswald *et al.*, « Patient-Reported Outcomes among Multiple Myeloma Patients Treated with Standard of Care Idecabtagene Vicleucel », *Cancers*, vol. 15, n° 19, p. 4711, sept. 2023, doi: 10.3390/cancers15194711.
- [173] « Myélome multiple : de très bons résultats en faveur d'une production locale de cellules CAR-T | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer », <https://www.fondation-arc.org/>. Consulté le: 6 mai 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/actualites/myelome-multiple-de-tres-bons-resultats-en-faveur-dune-production-locale-de-cellules-car-t/>
- [174] E. A. Ness et C. Royce, « Clinical Trials & the Role of the Oncology Clinical Trials Nurse », *Nurs. Clin. North Am.*, vol. 52, n° 1, p. 133-148, mars 2017, doi: 10.1016/j.cnur.2016.10.005.
- [175] I. Eriksson, M. Lindblad, U. Möller, et C. Gillsjö, « Holistic health care: Patients' experiences of health care provided by an Advanced Practice Nurse », *Int. J. Nurs. Pract.*, vol. 24, n° 1, p. e12603, févr. 2018, doi: 10.1111/ijn.12603.
- [176] M. R. Emerson, M. Huber, T. L. Mathews, K. Kupzyk, M. Walsh, et J. Walker, « Improving Integrated Mental Health Care Through an Advanced Practice Registered Nurse-Led Program: Challenges and Successes », *Public Health Rep.*, vol. 138, n° 1 Suppl, p. 22S-28S, mai 2023, doi: 10.1177/00333549221143094.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : KWIHANGANA

Prénom : Richard

Titre de la thèse : Les CAR-T cells dans le myélome multiple : de la prescription à l'impact sur la qualité de vie des patients

Mots-clés : Myélome multiple, CAR-T cells, qualité de vie, éducation thérapeutique (ETP), Pratique avancée infirmière, transfert de morbidité, charge mentale.

Le myélome multiple en rechute ou réfractaire impose une lourde prise en charge thérapeutique qui peut altérer la qualité de vie des patients. L'avènement des CAR-T cells marque une rupture majeure dans les stratégies thérapeutiques en remplaçant les chimiothérapies séquentielles par une intervention unique. Cette innovation restaure un Intervalle Sans Traitement, synonyme de liberté et de retour à la normalité. Néanmoins, la diminution des manifestations cliniques s'accompagne d'un transfert de morbidité vers une charge mentale spécifique, dominée par l'angoisse chronique de la rechute et la gestion de l'immunodépression. Le succès de cette thérapie exige donc de dépasser la seule sécurité biologique hospitalière pour repenser l'accompagnement ambulatoire au long cours. C'est là que l'intégration des acteurs majeurs tels que l'Infirmier en Pratique Avancée (IPA) au cœur du continuum de soins prend tout son sens. Par le levier de l'éducation thérapeutique, ce suivi coordonné permettrait de transformer une prouesse technologique en un parcours de soins plus autonome, humain et adapté à la qualité de vie réelle des patients.

Membres du jury

Présidente : Mme DEMARET Julie, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier au CHU de Lille

Directrice de thèse : Mme POULAIN Stéphanie, Pharmacien Biologiste, Professeurs des universités-Praticien Hospitalier au CHU de Lille

Membre extérieur : Mme GINIAUX Hélène, ARC coordinatrice, Maladies du sang - CHU de Lille