

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2019-2020

N° 5

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le 27 janvier 2020**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

BALAY Tiffanie, Née le 20 mai 1993 à Châteaudun

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 janvier 2020

**Les avancées dans le traitement du Myélome Multiple : Du Melphalan aux  
thérapies ciblées**

**JURY**

Président : Mme. Denevault-Sabourin Caroline MCU, Faculté Phillippe Maupas. –  
TOURS

Membres : Mme Bizzoto Laura, Pharmacienne d'officine, Nantes

Mr Benboubker Lotfi, Praticien hospitalier, CHRU Bretonneau, Tours

---

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue

(2) Le numéro de la thèse attribué par la faculté sera porté par le service de la bibliothèque après  
soutenance

**ANNEE : 2019 - 2020**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS**

<b>ALLOUCHI</b>	<b>Hassan</b>	CHIMIE PHYSIQUE
<b>ANTIER</b>	<b>Daniel</b>	PHARMACIE CLINIQUE
<b>BARIN</b>	<b>Francis</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>BRAND</b>	<b>Denys</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>CHEVALIER</b>	<b>Stéphane</b>	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
<b>CHOURPA</b>	<b>Igor</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>CLASTRE</b>	<b>Marc</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>DIMIER-POISSON</b>	<b>Isabelle</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>EMOND</b>	<b>Patrick</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>ENGUEHARD-GUEIFFIER</b>	<b>Cécile</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>GIRAudeau</b>	<b>Bruno</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>LANOTTE</b>	<b>Philippe</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>MAHEO</b>	<b>Karine</b>	PHYSIOLOGIE
<b>MAUPOIL-DAVID</b>	<b>Veronique</b>	PHARMACOLOGIE
<b>POUPLARD</b>	<b>Claire</b>	HEMATOLOGIE
<b>THIBAUT</b>	<b>Gilles</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>VIAUD-MASSUARD</b>	<b>Marie-Claude</b>	CHIMIE ORGANIQUE

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

<b>AGAFONOV</b>	<b>Viatcheslav</b>	CHIMIE PHYSIQUE
<b>GUILLOTEAU</b>	<b>Denis</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLARD-VANNIER</b>	<b>Emilie</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>ARLICOT</b>	<b>Nicolas</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>AUBREY</b>	<b>Nicolas</b>	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
<b>BAKRI</b>	<b>Françoise</b>	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
<b>BESSON</b>	<b>Pierre</b>	PHYSIOLOGIE
<b>BONNIER</b>	<b>Franck</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>BOUDESOCQUE-DELAYE</b>	<b>Leslie</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>BOUVIN-PLY</b>	<b>Mélanie</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>BRAIBANT</b>	<b>Martine</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>BREDELOUX</b>	<b>Pierre</b>	PHARMACOLOGIE
<b>DAVID</b>	<b>Stéphanie</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DEBIERRE-GROCKIEGO</b>	<b>Françoise</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

<b>DELAYE</b>	<b>Pierre-Olivier</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DENEVAULT</b>	<b>Caroline</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DOUZIECH-EYROLLES</b>	<b>Laurence</b>	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
<b>DUMAS</b>	<b>Jean-François</b>	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
<b>GERMON</b>	<b>Stéphanie</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>GLEVAREC</b>	<b>Gaëlle</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>HERVE-AUBERT</b>	<b>Katel</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>JUSTE</b>	<b>Matthieu</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>LAJOIE</b>	<b>Laurie</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>LANOUE</b>	<b>Arnaud</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>MARC</b>	<b>Jillian</b>	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
<b>MARCHAIS</b>	<b>Hervé</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>MAVEL</b>	<b>Sylvie</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MUNNIER</b>	<b>Emilie</b>	PHARMACIE GALENIQUE
<b>OMBETTA-GOKA</b>	<b>Jean-Edouard</b>	CHIMIE ORGANIQUE
<b>UDIN</b>	<b>Audrey</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>PASQUALIN</b>	<b>Côme</b>	PHARMACOLOGIE
<b>PRIE</b>	<b>Gildas</b>	CHIMIE ORGANIQUE
<b>RESPAUD</b>	<b>Renaud</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>SOUCE</b>	<b>Martin</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>TAUBER</b>	<b>Clovis</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>VELGE-ROUSSEL</b>	<b>Florence</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>VERCOILLIE</b>	<b>Johnny</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>VERGOTE</b>	<b>Jackie</b>	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
<b>VIERRON</b>	<b>Emilie</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>ZHANG</b>	<b>Bei-Li</b>	PHARMACOLOGIE

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

<b>CHALON</b>	<b>Sylvie</b>	INSERM
---------------	---------------	--------

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

<b>MEVELEC</b>	<b>Marie-Noëlle</b>	INRA
<b>MOIRE</b>	<b>Nathalie</b>	INRA

### 1 PRAG

<b>WALTERS-GALOPIN</b>	<b>Susan</b>	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

### 3 AHU

<b>FOUCAULT</b>	<b>Amélie</b>	HEMATOLOGIE
<b>FOUCAULT-FRUCHARD</b>	<b>Laura</b>	PHARMACIE CLINIQUE
<b>MARLET</b>	<b>Julien</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 4 ATER

<b>BILLET</b>	<b>Kevin</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>DRIOUCH</b>	<b>Abderrazzak</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
<b>LAKHRIF</b>	<b>Zineb</b>	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
<b>VERGES</b>	<b>Valentin</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 05 juin 2020

L'étudiant

Mme Tiffany Balay \_\_\_\_\_

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

# REMERCIEMENTS

A Madame Denevault-Sabourin, qui a supervisé ce travail de thèse et accepté de présider mon jury. Je vous remercie pour la lecture attentive de mon travail et pour le temps que vous m'avez accordé.

A Monsieur Domenech qui a également supervisé ce travail, merci pour l'apport de vos connaissances et votre disponibilité qui m'a permis de mener à bout ce travail.

A Monsieur Benboubker, merci d'avoir pris de votre temps pour faire partie de mon jury.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue pendant toutes mes études et d'avoir toujours cru en moi. Merci de votre patience, lors des périodes de révisions et de tous ces bons conseils tout au long de ces années. Je n'aurais pas pu réussir sans vous. Je vous aime fort.

A mes amies, Laura ma binôme depuis le premier jour de mes études de pharmacie, merci pour ces années de rire et de joie. Tu as toujours été là et tu m'as toujours soutenue. Laura et Marie, également, qui ont partagé ces années. Merci pour ces super années passées avec vous.

A mes amies basketteuse, merci pour ces parties de fous rire aux soirées d'équipes et aux entraînements. Plus que des coéquipières vous êtes devenues des amies qui m'ont toujours soutenue et encouragées.

A ma famille, merci d'avoir toujours été là dans toutes les étapes de ma vie. A ma marraine qui a toujours su que je réussirais et qui m'a toujours soutenue, merci pour tous ces moments partagés.

## **Table des matières**

<b>I. Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>II. Liste des tableaux et figures.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>IV. De la gammapathie monoclonale au myélome multiple.....</b>	<b>10</b>
1. Définition.....	10
2. Incidence et prévalence .....	10
3. Facteurs de risques .....	11
4. Diagnostic et pronostic.....	11
5. Les différentes formes morphologiques et cliniques du myélome multiple .....	15
6. Prise en charge des patients.....	16
<b>V. Physiopathologie .....</b>	<b>18</b>
1. Le plasmocyte .....	19
2. La lymphopoïèse .....	20
3. Mécanisme de transformation vers le MM .....	24
<b>VI. Les thérapies dans le MM : du melphalan aux nouvelles thérapies.....</b>	<b>27</b>
1. Le melphalan : le traitement historique.....	27
2. L'autogreffe.....	29
3. Les agents immunomodulateurs.....	31
a. Thalidomide et Lénalidomide une première avancée majeure .....	31
b. Un nouvel agent immunomodulateur : Le Pomalidomide .....	45
4. Les inhibiteurs du protéasome.....	48
a. Le Bortézomib .....	48
b. Les nouveaux inhibiteurs du protéasome : Ixazomib et Carfilzomib .....	52
5. Les Anticorps Monoclonaux : le daratumumab et l'élotuzumab .....	61
a. Le daratumumab .....	61
b. L'élotuzumab .....	67
6. Les inhibiteurs de l'histone désacétylase : le panobinostat.....	72
7. Les anticorps bispécifiques : l'anticorps anti-BCMA/CD3 .....	78
8. La CAR-T cell Therapy .....	83
<b>VII. La tératogénicité des immunomodulateurs .....</b>	<b>87</b>
<b>VIII. Conclusion.....</b>	<b>88</b>
<b>IX. Bibliographie.....</b>	<b>92</b>

## I. Liste des abréviations

Ac = anticorps

APRIL = *a proliferation inducing ligand*

BOM = biopsie Ostéo-médullaire

CAR = chimeric antigen receptor

CFU-GM = *colony forming unit* –granulocyt and monocy

CFU-L = *colony forming unit lymphoïd*

CFU-LB = *colony forming unit Lymphocyt B*

CMH = complexe majeur d'histocompatibilité

CPA = cellules présentatrices d'antigènes

CSH = cellules souches hématopoïétiques

CSM = cellules souches mésenchymateuse

DLT = dose limite de toxicité

DMT = dose maximale tolérée

EI = effets indésirables

FGFR = *fibroblast Growth Factor Récepteur*

FISH = *fluorescence in situ hybridation*

G-CSF = *granulocyte – colony stimulating factor*

HBPM = héparine de bas poids moléculaire

HLA = *human Leucocyt Antigen*

HMGB = *high mobility group box*

IH = insuffisance hépatique

Ig = immunoglobuline

IGF-1 = *insulin-like growth factor 1*

Il = interleukine

Imid = agent immunomodulateur

IP = inhibiteur du protéasome

IR = insuffisance rénale

IRM = imagerie par résonnance magnétique

ISS = *international staging system*

ITG = intégrines

JAK = janus- kinase

LCP = leucémie à plasmocyte

LT-CSH = *long-term*-cellules souches hématopoïétiques

MAPK = *mitogen-activated protein kinase*

MGUS = *monoclonal gammopathy of indetermined significance*

MM = myélome multiple

mm = millimètre

MMSET = *multiple myeloma set domain*

MO = moelle osseuse

NFS = numération formule sanguine

NK = natural killer

PI3K = phosphatidylinositol -3 kinase

RG = réponse globale

ST-CSH = *short-term* cellules souches hématopoïétiques

SCF = *stem cell factor*

SG = survie globale

SSP = survie sans progression

TNF = *tumor necrosis factor*

T reg = T régulateur

µm = micromètre



VEGF = *vascular endothelial growth factor*

VS = vitesse de sédimentation

## **II. Liste des tableaux et figures**

### **Liste des tableaux**

Tableau 1 : les critères CRAB, leurs normes et leurs fréquences

Tableau 2 : classification ISS et survie globale en fonction du Stade

Tableau 3 : la classification R-ISS

Tableau 4 : résultat de l'étude chimiothérapie standard vs autogreffe

Tableau 5 : résultat de l'étude RVD vs autogreffe

Tableau 6 : résultat de l'étude MP vs MPT

Tableau 7 : résultat de l'étude lénalidomide-dexaméthasone vs placebo-dexaméthasone

Tableau 8 : résultat de l'étude MPT vs MPL

Tableau 9 : ajustement des doses du lénalidomide

Tableau 10 : résultat de l'étude MM-003

Tableau 11 : résultat de l'étude VRD vs RD

Tableau 12 : résultat de l'étude carfilzomib vs lénalidomide

Tableau 13 : résultat de l'étude ENDEAVOR

Tableau 14 : résultat de l'étude Tourmaline 1 : LD vs LDI

Tableau 15 : résultat de l'étude lénalidomide vs daratumumab

Tableau 16 : résultat de l'étude BD vs Daratumumab + BD

Tableau 17 : résultat de l'étude Panorama 1

### **Liste des figures**

Figure 1 : exemple d'atteintes osseuses chez des patients atteints de MM

Figure 2 : profil électrophorétique d'un patient sain et d'un patient malade

Figure 3 : réarrangement VDJ d'une chaîne lourde d'immunoglobuline

Figure 4 : récepteur d'un lymphocyte B avec les chaînes d'immunoglobulines et les molécules associées

Figure 5 : interaction du plasmocyte tumoral avec le microenvironnement

Figure 6 : Structure du melphalan

Figure 7 : mécanisme d'action du lénalidomide

Figure 8 : mécanisme d'action du pomalidomide

Figure 9 : Structure et mécanisme du protéasome

Figure 10 : schéma d'administration du carfilzomib

Figure 11 : site d'action et mécanisme de l'ixazomib

Figure 12 : schéma d'administration de l'ixazomib

Figure 13 : mécanisme d'action de l'élotuzumab

Figure 14 : schéma d'administration de l'élotuzumab

Figure 15 : mécanisme d'action du panobinostat

Figure 16 : schéma d'administration du panobinostat

Figure 17 : Schéma d'une immunoglobuline

Figure 18 : schéma de l'anticorps bispécifique anti-BCMA/CD 3

Figure 19 : mécanisme d'action de l'anticorps bispécifique anti-BCMA/CD 3

Figure 20 : les étapes de traitement d'un patient par la *CAR-T cell therapy*

### III. Introduction

Le premier cas de myélome multiple (MM) documenté a été décrit en 1844. La patiente présentait une douleur intense au dos, elle décéda 4 jours plus tard. L'étude *post-mortem* montrera une substance rouge présente à la place de l'os spongieux du sternum et du fémur ainsi que de nombreuses fractures des os longs. Le terme de myélome multiple a été utilisé pour la première fois en 1873 par Von Rustizky après la découverte de plusieurs tumeurs distinctes de la moelle osseuse chez un patient. C'est en 1889 que Kahler décrivit les principaux symptômes de la maladie avec la présence de douleurs osseuses, d'une albuminurie, d'une anémie et la présence d'une protéine urinaire qui forme un précipité désignée sous le nom de protéine de Bence-jones, du nom de celui qui l'a découverte. Dans les années 1920, les protéines de Bence-Jones ont été décrites dans le sang. L'hypothèse est qu'elles seraient des protéines sanguines produites par des cellules anormales de la moelle osseuse. Après l'arrivée de l'électrophorèse, puis de l'immunoélectrophorèse on a pu découvrir la présence d'un pic important dans la région gamma de l'électrophorèse (région où migrent les immunoglobulines). En parallèle, les plasmocytes tumoraux vont être décrit et associé à la production de l'immunoglobuline monoclonale découverte.

Les premiers remèdes utilisés étaient à base de rhubarbe, sangsues et quinine. Le premier traitement spécifique utilisé pour traiter le myélome multiple a été l'uréthane en 1947 mais il a été montré plus tard que ce médicament était hautement cancérigène et inefficace. D'autres molécules ont été testées sur des modèles murins sans réussite. La survie des patients atteints de MM était alors de 6 mois jusqu'à l'arrivée du melphalan en 1962. (1)

Aujourd'hui, le myélome multiple est l'hémopathie la plus fréquente dans le monde après les lymphomes. C'est une maladie de la personne âgée. Chaque année le nombre de nouveaux cas augmente de 1 à 2 %, le présentant comme une des maladies rares les plus fréquentes. Le MM est encore aujourd'hui, une maladie incurable, avec des phases de rechute et des phases de rémission à la suite des traitements proposés. Malgré des traitements efficaces, des résistances apparaissent chez la plupart des patients lors des rechutes, limitant considérablement le choix des thérapeutiques après plusieurs rechutes ; les phases de rémissions étant de plus en plus courtes après chaque phase de traitement. La survie des patients en impasse thérapeutique est actuellement de 8 mois. Le principal enjeu est donc de repousser au maximum l'arrivée des patients en impasse thérapeutique.

L'arrivée du melphalan a été une première avancée dans la prise en charge du MM, suivi de l'arrivée du thalidomide dans les années 2000. Depuis, la recherche sur le MM a permis le développement de nouvelles classes thérapeutiques offrant une nouvelle perspective aux patients, surtout chez les patients non éligible à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), dont le traitement a été limité pendant plusieurs décennies à une chimiothérapie associant du Melphalan et de la prednisone.

La diminution de la sélection de clones résistants reste un point majeur dans la recherche de nouvelles molécules. L'évolution des thérapeutiques a été possible grâce à l'avancée dans la compréhension de la physiopathologie du MM.

Grâce à ces progrès thérapeutiques, le pronostic des patients s'est considérablement amélioré, ainsi que la qualité de vie avec une diminution de la toxicité et une augmentation de la survie sans progression des patients. De plus, l'arsenal thérapeutique s'est étoffé de manière exponentielle. Le discours des praticiens a également évolué avec une perspective d'une durée de vie des patients atteints de MM comparable à celles de la population générale à long terme. Aujourd'hui cette perspective d'allongement de la durée de vie pourrait tendre vers une possible guérison. Cette idée s'inscrit dans le cadre du plan cancer 2014-2019 qui promeut l'amélioration de la prise en charge des patients âgés. (2)

Dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, il est important pour les pharmaciens d'officine de rester informés sur les avancées thérapeutiques des pathologies comme le MM qui risque, du fait de l'allongement de l'espérance de vie, de devenir une pathologie de plus en plus fréquente.

Dans une première partie, nous allons parler des généralités sur le myélome multiple, son diagnostic, et sa prise en charge. Nous évoquerons, dans une seconde partie, la physiopathologie du myélome multiple, dont la compréhension a beaucoup évolué depuis les années 2000. Enfin les différentes classes thérapeutiques pouvant être utilisées dans le myélome multiple seront présentées.

## **IV. De la gammopathie monoclonale au myélome multiple**

### **1. Définition**

Le myélome multiple, également connu sous le nom de maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de plasmocytes dystrophiques dans la moelle osseuse hématopoïétique. Les plasmocytes tumoraux produits vont sécréter une immunoglobuline (Ig) monoclonale. Cette prolifération plasmocytaire va atteindre différents organes pouvant provoquer une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (géodes). L'ensemble de ces symptômes est appelé les critères CRAB (*Calcium, Rénal failure, Anemia, Bone lésion*). Ils participent au diagnostic du MM et surtout à la mise en route du traitement. Les causes du MM sont inconnues.

Il peut arriver que le patient présente initialement une gammopathie ou dysglobulinémie, signant l'état « pré-myélomateux ». On parle souvent d'une gammopathie monoclonale d'origine indéterminée ou MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), d'apparence bénigne la plupart du temps.

Une gammopathie est une anomalie de la synthèse protéique des immunoglobulines entraînant une production d'un ou plusieurs types d'immunoglobulines. Dans le MM, on observe une production excessive d'IgG ou d'IgA, mais il y a certains types de myélomes où on ne retrouve que la production de la chaîne légère de l'immunoglobuline dans le sang. (3)

### **2. Incidence et prévalence**

Le MM représente 1 % des cancers en général en France, et 12 % des hémopathies malignes. C'est l'hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes.

En France, le nombre de nouveaux cas atteints de la pathologie s'élève à 5000 patients/an. C'est une maladie de l'adulte qui se développe après 40 ans avec un âge moyen au diagnostic de 70

ans. L'incidence du MM augmente avec l'âge. Le MM touche d'avantage les hommes que les femmes (sex ratio H/F : 3/2 ou 1,3). (4)

Il est responsable de 20 % des décès dus à des hémopathies malignes et 2 % des décès dus au cancer en général. Le MM reste un cancer incurable et les patients vont décéder à la suite de résistance aux différentes thérapies.

### **3. Facteurs de risques**

A ce jour, tous les facteurs de risque ne sont pas encore connus, il a été montré que les expositions accidentelles aux radiations ionisantes, ou l'exposition professionnelle aux pesticides sont des facteurs de risque de développement d'un myélome multiple. Il n'existe pas de facteur prédisposant.

Le myélome multiple peut être précédé par un MGUS. L'incidence de cette gammapathie est de 3 % dans la population générale. La transformation du MGUS en MM ne concerne que 1 % des patients par an. La présence de cette gammapathie n'est pas suffisante pour déclencher un MM. Certains facteurs ont été identifiés comme des facteurs prédictifs, par exemple des anomalies génétiques comme des aneuploïdies, un isotype non IgG, un pic monoclonal supérieur à 15 G/L, une infiltration plasmocytaire supérieure à 5 %.

Il existe également des formes familiales de myélome mais il s'agit de formes rares. Le MM n'est pas considéré comme une maladie héréditaire. (5)

### **4. Diagnostic et pronostic**

Le diagnostic du MM se fait principalement par la présence d'une infiltration médullaire, la présence d'une immunoglobuline dans le sérum et/ou les urines et une atteinte osseuse.

Lors du diagnostic d'un MM, un hémogramme est réalisé afin de mettre en évidence une anémie normochrome normocytaire arégénérative. La vitesse de sédimentation (VS) est très augmentée, supérieur à 100 millimètres (mm) la première heure. L'examen du frottis sanguin peut mettre en évidence des hématies en rouleaux, surtout si le taux d'immunoglobuline est élevé. C'est un indicateur de dysglobulinémie. Si la maladie est très évoluée on peut également observer une plasmocytose.

A la suite de l'hémogramme, la réalisation d'un myélogramme est obligatoire. C'est un prélèvement médullaire qui va permettre la mise en évidence de l'infiltration médullaire plasmocytaire. On réalise une ponction de moelle osseuse, grâce à un trocart au niveau du sternum principalement. Cet examen peut également être fait au niveau de l'os iliaque. L'infiltration plasmocytaire monoclonale doit être supérieure à 10 % pour qu'elle soit significative. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées. Les plasmocytes non tumoraux possèdent un cytoplasme très basophile et un noyau de forme ovale excentré. La taille des plasmocytes tumoraux est très hétérogène ce qui permet leur identification. Si le myélogramme est non contributif il peut être envisagé de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (BOM). Un examen cytogénétique peut être réalisé par une technique d'hybridation in situ en fluorescence ou FISH. Cet examen permet de détecter les différentes anomalies génétiques qui peuvent être présentes dans le MM.

Une fois l'infiltration médullaire mise en évidence, les examens suivants vont permettre de déterminer l'évolution de la maladie et si le MM est symptomatique ou non. Pour cela, on utilise les critères « CRAB » qui permettent d'identifier l'atteinte des organes cibles de la maladie. On va ainsi rechercher la présence d'une hypercalcémie, d'une insuffisance rénale, d'une forte anémie et de lésions osseuses. Tous les patients ne présenteront pas tous les critères. La fréquence de ces critères ainsi que les normes sont citées dans le tableau 1. D'autres critères seront pris en comptes, afin de détecter les MM chez des patients où les critères CRAB ne sont pas visibles.



Critères	Calcémie	Créatininémie	Hémoglobine	Atteinte osseuse
Normes	$\geq 2,65$ mmol/L	$> 177$ $\mu$ mol/L ou DFG $< 40$ ml/min	$< 10$ g/dL	Présence d'au moins une lésions osseuse lytique au scanner
Fréquences de ces critères	13 %	19 %	72 %	80 %

**Tableau 1 : Les critères CRAB, leurs normes et leurs fréquences**

Un examen radiologique complet est réalisé pour déterminer les lésions osseuses. Généralement des atteintes ressemblant à de l'ostéoporose peuvent être observées comme on peut le voir dans la figure 1. Ces lésions peuvent entraîner des fractures. On observe aussi, des lésions ostéolytiques appelées géodes ou lacunes à l'emporte-pièce. Ce sont des lésions caractéristiques du MM. On va retrouver ces lésions au niveau des os où l'hématopoïèse est très active comme le sternum, les côtes ou le rachis mais aussi les extrémités de l'humérus et du fémur.

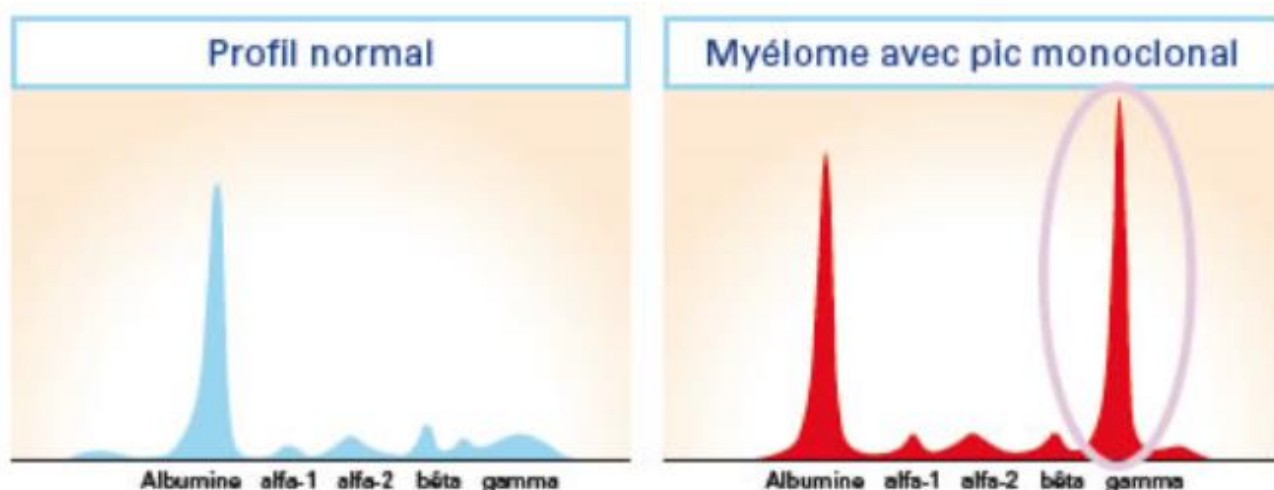


**Figure 1 : Exemple d'atteintes osseuses chez des patients atteints de MM (6)**

Il peut arriver qu'aucune lésion caractéristique ne soit présente. C'est le cas chez 10 à 20 % des patients. Dans ce cas, il faut réaliser une IRM (imagerie par résonance magnétique) où l'on peut

observer des lésions myélomateuses. Ces lésions sont présentes dans 50 % des cas. Chez ces patients, on observe une évolution plus rapide vers les stades avancés de la maladie.

Un bilan biochimique et immunologique est également réalisé. Les protéines plasmatiques sont dosées, puis une électrophorèse des protéines sériques est réalisée. On réalise un bilan de la fonction rénale et un bilan phosphocalcique. La présence d'une gammapathie monoclonale dans le sang mais également dans les urines est recherchée. Lors de l'électrophorèse, un pic au niveau des gammaglobulines sera observé, visible sur le profil du patient malade (profil rouge) dans la figure 2. Ce pic peut être quantifié par densitométrie ou néphélométrie quantitative. Un prélèvement des urines de 24 h est également réalisé afin de déterminer la protéinurie de Bence-Jones. (7)



**Figure 2: profil électrophorétique d'un patient sain en bleu et d'un patient malade en rouge (6)**

Ces examens permettent de déterminer le stade tumoral et la survie médiane des patients. On utilise la classification *International Staging System* (ISS). Cette classification différencie trois stades en fonction de l'albuminémie et du taux de beta-2-microglobuline. Les trois stades ainsi que la survie qui leur est associée sont détaillés dans le tableau 2. Une deuxième classification plus approfondie découlant de la classification ISS est maintenant utilisée, la classification ISS- R, présentée dans le tableau 3. La décision de traiter le patient va tenir compte de ces classifications.

STADE	Critère	Survie
Stade I	Béta-2-microglobuline < 3,5mg/L et Albumine > 35g/L	62 mois
Stade II	Béta-2-microglobuline < 3,5mg/L et albumine < 35g/L  Ou  Béta-2-microglobuline < 5,5mg/L	45 mois
Stade III	Béta-2-microglobuline > 5,5mg/L	29 mois

**Tableau 2 : la classification ISS et la survie globale en fonction du stade**

	R-ISS 1	R-ISS 2	R-ISS 3
Définition	Stade ISS 1, taux de LDH normal, absence de t (4 ; 14), de del (17p) et de t (14 ; 16)	Ni R-ISS 1 ou 2	Stade ISS 3 et taux de LDH élevé ou une des 3 anomalies chromosomiques
Survie globale à 5 ans	82 %	62 %	40 %

**Tableau 3 : la classification R-ISS**

## 5. Les différentes formes morphologiques et cliniques du myélome multiple

Le MM peut se présenter sous différentes formes morphologiques et cliniques en fonction du stade tumoral, de l'évolution de la maladie et de l'immunoglobuline sécrétée.

Le myélome indolent ou asymptomatique est caractérisé par la présence significative de plasmocytes tumoraux (supérieur à 10 %) dans la moelle osseuse et par une absence de symptômes. Il correspond à un stade I selon la classification de Durie et Salmon. L'évolution vers une forme symptomatique est variable, de quelques mois à plusieurs années. Une surveillance de la maladie est réalisée tous les 3 à 6 mois.

On classe le MM en fonction de l'immunoglobuline monoclonale qui est sécrétée. Le type de MM le plus fréquent est le MM à IgG, suivi du MM à IgA. Les MM à IgD et à IgE sont beaucoup plus rares. On trouve également le MM à chaînes légères. Ce type de MM a la particularité de ne sécréter que la chaîne légère kappa ou lambda de l'immunoglobuline ; la chaîne lourde est absente. Le pic monoclonal n'est pas visible lors de l'électrophorèse des protéines. On observe au contraire une hypogammaglobulinémie sévère. Il existe une protéinurie, appelée protéinurie de Bence-Jones. Les chaînes légères s'accumulent facilement dans les reins, et vont être excrétées dans les urines. Les patients atteints par ce type de MM vont être plus sujets à une insuffisance rénale. (8)

Le plasmocytome solitaire est une forme clinique de MM très rare. C'est une accumulation de plasmocytes anormaux en un endroit formant une tumeur unique. La tumeur est dans la plupart des cas localisés dans un os. L'infiltration plasmocytaire médullaire est inférieure à 10 % et le taux d'immunoglobuline monoclonale est faible. On observe seulement une lésion lytique à la radiographie. Le plasmocytome solitaire est cliniquement caractérisé par une douleur localisée au niveau de la lésion ostéolytique. Plus de 50 % des plasmocytomes évoluent vers un MM symptomatique au bout de 3 à 5 ans. Le traitement principal est la radiothérapie localisée au niveau de la lésion. (9)

La leucémie à plasmocyte (LCP) est la forme la plus agressive du myélome multiple. C'est une forme qui est très réfractaire aux traitements et dont le pronostic est très défavorable. Une LCP est définie par une infiltration plasmocytaire sanguine supérieure à 20 %. Cette leucémie peut être primitive ou secondaire à un myélome multiple. Dans la LCP, les localisations tumorales extra-médullaires sont plus fréquentes, ainsi que les anémies, les thrombopénies et les insuffisances rénales. Les anomalies cytogénétiques délétères sont plus souvent présentes. Ces anomalies expliquent la chimiorésistance de la LCP et le mauvais pronostic. (10)

## **6. Prise en charge des patients**

La prise en charge du patient dépend du stade de la maladie, de l'âge du patient et de son état général. Un patient atteint de MM asymptomatique ou de MGUS ne sera pas traité, un suivi régulier

sera mis en place, avec un bilan biologique tous les 3 mois et une surveillance osseuse tous les 6 mois. Le but est de surveiller la progression de la maladie et de traiter dès que le patient arrive au stade II de la maladie.

Un traitement sera proposé dès que les patients sont au stade II et III de la maladie selon la classification ISS ainsi que les patients stade I avec un mauvais pronostic. Le MM est une maladie hétérogène, le choix du traitement dépend de l'âge du patient, de ces comorbidités et des facteurs pronostiques de la maladie. La prise en charge des patients est séparée en trois catégories : les patients de moins de 70 ans et capable de supporter un traitement intensif, les patients de plus de 70 ans et pouvant supporter un traitement intensif, les patients de plus de 70 ans fragiles.

Le traitement de référence des patients de moins de 70 ans est l'autogreffe de CSH. C'est un traitement avec un niveau de toxicité importante. Il est donc important de vérifier que le patient est en capacité de supporter le traitement. Le but de l'autogreffe est d'obtenir une maladie résiduelle inférieure à dix puissance six plasmocytes tumoraux dans la moelle. Le traitement par autogreffe se divise en quatre phases :

- Une chimiothérapie d'induction composé de trois molécules, souvent du bortézomib associé à un immunomodulateur (Imid) et un corticoïde, pendant 3 à 4 cycles. Cette chimiothérapie permet de diminuer la masse plasmocytaire de façon importante, et de préparer le patient au recueil des CSH.
- Le recueil des CSH est réalisé ensuite, après mobilisation des cellules par du G-CSF (Granulocyte – Colony Stimulating Factor).
- L'autogreffe est précédée par une chimiothérapie à forte dose à base de melphalan
- Un traitement de consolidation est ensuite donné afin de détruire la maladie résiduelle responsable des rechutes. Ce traitement peut être soit une deuxième autogreffe, soit un traitement avec une molécule seule, ou une association de plusieurs molécules. Le traitement dure la plupart du temps 6 à 8 cycles.

A la suite du traitement par autogreffe, un traitement d'entretien est proposé à base de lénalidomide pendant 1 à 2 ans, voir plus longtemps ce qui permet de retarder encore les rechutes.

Pour les patients inéligibles à l'autogreffe, le traitement de référence est une chimiothérapie à base de melphalan, d'un corticoïde et d'une troisième molécule qui peut être un agent immunomodulateur, ou un inhibiteur du protéasome (IP). Avec l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques ces schémas vont évoluer, en fonction des résultats des études cliniques. Le schéma thérapeutique peut être poursuivi avec un traitement d'entretien à base de lénalidomide. Le but est de retarder au maximum la rechute.

Chez les patients fragiles, le traitement est comparable à celui de la catégorie précédente mais les doses vont être adaptées en fonction de la tolérance. La prise en charge de ces patients est un axe de recherche important afin de trouver des combinaisons de traitements qui soit mieux tolérées et permettant une survie sans progression plus longue.

Des traitements non spécifiques sont proposés en fonction des symptômes de la maladie. Il peut être proposé au patient :

- Des antalgiques jusqu'au palier III afin de diminuer les douleurs osseuses
- Des biphosphonates afin de prévenir les lésions osseuses. Ils sont recommandés dès le diagnostic du MM symptomatique, même sans lésion osseuse visible.
- Des traitements pour la prévention des événements thrombo-emboliques à base d'héparines de bas poids moléculaires (HBPM), d'acide acétylsalicylique ou d'antivitamine K, en fonction des facteurs de risque liés aux patients ou aux traitements comme les imids
- Une prophylaxie anti-infectieuse, les infections étant plus fréquentes chez les patients atteints de MM. (5)

## **V. Physiopathologie**

Le MM est lié à la prolifération excessive de plasmocytes dans la moelle osseuse (MO), sécrétant une immunoglobuline monoclonale.

Dans le MM, un plasmocyte anormal va se multiplier dans la moelle osseuse et va l'envahir. Ces plasmocytes tumoraux ne vont sécréter qu'un seul type d'immunoglobuline en quantité très importante qui ne va pas jouer son rôle immunitaire mais va s'accumuler. L'accumulation de ces immunoglobulines entraîne des perturbations dans l'organisme comme une atteinte rénale. Cette prolifération anormale est due à des mutations dans le plasmocyte, par exemple, un accident de la commutation isotypique aboutissant à une prolifération monoclonale anormale. Dans la moelle osseuse, les plasmocytes tumoraux vont interagir avec le stroma pour favoriser la production de cytokines prolifératives (Interleukine 6 (Il-6) et insulin-like growth factor 1 (IGF-1) par exemple) et des facteurs angiogéniques. (11)

Ces plasmocytes sécrètent également des molécules immunosuppressives. Dans l'os, les plasmocytes tumoraux entraînent un déséquilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes, ce qui explique la présence des lésions ostéolytiques dans le MM. (12)

## **1. Le plasmocyte**

Le plasmocyte est la forme activée du lymphocyte B, c'est la cellule effectrice de la réponse humorale. Elle a pour rôle la production et la sécrétion des anticorps dirigés contre un antigène. C'est une cellule ovale mesurant 20 à 30 micromètres ( $\mu\text{m}$ ) qui possède un petit noyau. Le cytoplasme est très basophile, on observe un archoplasme proche du noyau qui correspond à l'appareil de Golgi. Le plasmocyte est une cellule présente dans la moelle osseuse et dans les ganglions. Elle n'est pas présente dans le sang périphérique à l'état physiologique. Elle possède plusieurs antigènes cellulaires permettant son identification. Ce sont des cellules CD19+, CD79a- et CD138+. (13)

Le plasmocyte est présent, lors d'une infection, dans les zones sous-épithéliales et va former des niches pour combattre l'antigène. Lorsque l'antigène est détruit, les plasmocytes vont entrer en apoptose. La survie de ces cellules dépend de la présence du pathogène. Ces niches de plasmocytes,

appelées également centres germinatifs, sont également présentes dans la MO. Contrairement à celles présentes dans les muqueuses, ces niches vont persister après la fin de l'infection, grâce à la présence de facteur de survie sécrété de façon constitutive, comme APRIL (appartenant à la famille des TNF) ou des contacts avec le stroma. Ces plasmocytes participent à la mémoire immunologique, ils permettent une réponse rapide lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène dont ils sont spécifiques. (14)

Le plasmocyte est une cellule différenciée qui ne se multiplie pas. Il possède plusieurs systèmes lui permettant de recycler ses organites défectueux et ses Ig afin de produire de l'énergie, de maintenir l'homéostasie cellulaire et de survivre dans la MO. Ces systèmes comprennent les molécules chaperons (qui aident au repliement des protéines), le protéasome (qui détruit les protéines défectueuse ou en excès) et l'autophagie. (15)

## 7. La lymphopoïèse

Le lymphocyte B provient de la différenciation d'une CSH présente dans la moelle osseuse. La CSH est présente en faible nombre dans la MO. C'est une cellule totipotente, quiescente qui a une capacité d'auto-renouvellement. Il existe deux types de CSH :

- les *Long Term*-CSH (LT-CSH) sont CD133+, CD34- et CD38-. Ces cellules ont une longue durée de vie.
- les *Short term*-CSH (ST-CSH) vont exprimer le CD34. Ces cellules vont se différencier en progéniteurs multipotents.

Ces progéniteurs multipotents vont pouvoir suivre deux voies en se différenciant :

- soit en progéniteurs myéloïdes (CFU-GM)
- soit en progéniteurs lymphoïdes (CFU-L) qui vont ensuite donner la lignée lymphoïde

La lymphopoïèse est constituée de deux étapes : la lymphopoïèse primitive et la lymphopoïèse secondaire. La lymphopoïèse primitive donne les cellules lymphoïdes nécessaires aux



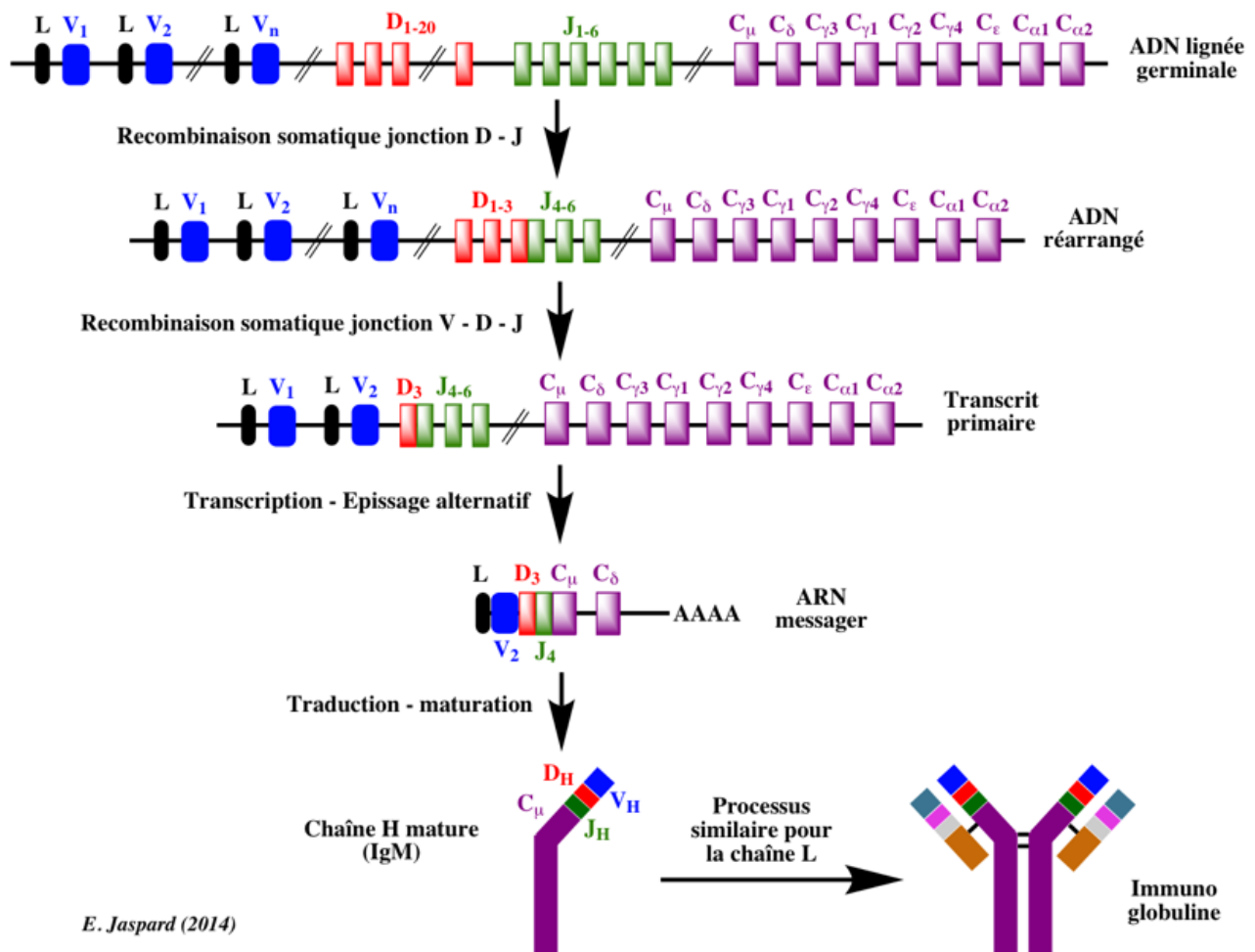
besoins de l'organisme. Elle est indépendante de la présence d'un antigène et se déroule dans la MO. La lymphopoïèse secondaire fait suite à un contact antigénique afin de permettre à l'organisme de réaliser la réponse adaptative.

La lymphopoïèse B primitive débute dans la moelle osseuse hématopoïétique par la différenciation d'une cellule CFU-L (Colony Form Unity-Lymphocyte) en progéniteur lymphoïde B (CFU-LB) sous l'effet de cytokines : l'interleukine 3 (Il-3) et le Stem Cell Factor (SCF). Ces cellules sont très liées au microenvironnement de la moelle osseuse. Ce sont ces interactions qui vont permettre aux cellules de se différencier et de se diviser. Ce progéniteur va ainsi se différencier en présence d'Il-7 en différents précurseurs pour obtenir un lymphocyte B mature. Lors de cette maturation, les gènes des immunoglobulines vont se réarranger. Les précurseurs ont une forte activité de mitose, afin de produire un grand nombre de cellules lymphocytaires permettant de garantir l'identification d'une grande diversité d'antigène.

La CFU-LB se différencie en cellule pro-B. La cellule pro-B exprime à sa surface le CD79, le CD19 qui est le marqueur de la lignée B, le CD22 et le CD10. A ce stade, les protéines nucléaires RAG 1 et RAG 2 sont exprimées. A la surface de la cellule pro B, les CD24/CD20 vont former le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

La cellule pro B va ensuite se différencier en cellule pré-B. Les chaînes lourdes des immunoglobulines vont se réarranger. Les gènes des chaînes lourdes (H) sont portés par le chromosome 14. Le gène H est constitué des segments DH (diversité), JH (jonction) et VH (variabilité) et d'une région constante CH. Le réarrangement de ces segments permet d'obtenir une grande diversité de combinaisons associant une partie constante et une partie variable. Ce réarrangement se fait par épissage de l'ADN afin d'obtenir un gène comportant un segment VDJ associé au segment C. La figure 3 illustre la recombinaison VDJ d'une chaîne lourde. Dans cette figure, on peut voir que la première recombinaison se fait entre un segment D et un segment J. La partie d'ADN située entre les deux segments est éliminée. On observe ensuite la jonction du segment V au complexe DJ. Le reste d'ADN est également éliminé. Le gène est ensuite transcrit en ARNm ou pour produire la chaîne lourde de l'immunoglobuline.

Une chaîne lourde d'isotype  $\mu$  sera exprimée d'abord au niveau intracytoplasmique où une chaîne légère transitoire lui sera associée. Ce complexe va être ensuite exprimé au niveau des membranes cellulaires.

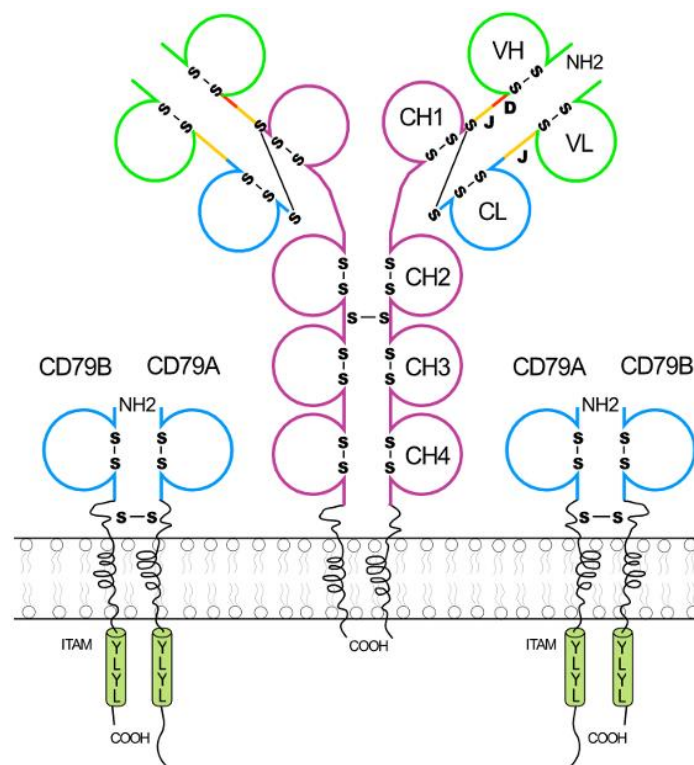


**Figure 3 : Réarrangement VDJ d'une chaîne lourde d'immunoglobuline (16)**

Il existe deux gènes de chaînes légères, le gène kappa situé sur le chromosome 2 et le gène lambda situé sur le chromosome 22. Seul l'un des deux gènes est productif. Le réarrangement suit le même principe que celui des chaînes lourdes mais avec seulement deux segments variables : le segment VL et le segment JL associés à un segment constant CL.

La synthèse des chaînes légères et des chaînes lourdes permet la formation du récepteur du lymphocyte B immature. Ces lymphocytes B immatures vont exprimer à leur surface une IgM. Ils vont ensuite subir une étape de sélection afin d'inactiver les lymphocytes qui reconnaissent les

molécules du soi. Cette sélection se fait grâce aux cellules du microenvironnement et des cytokines comme l'I $\alpha$ -2, l'I $\alpha$ -4, l'I $\alpha$ -6. Les lymphocytes vont ensuite acquérir une immunoglobuline définitive et vont devenir des lymphocytes B naïfs. Ces lymphocytes vont exprimer à leur surface leur récepteur B formé de l'IgM ou l'IgD, du CD79a et du CD79b, ainsi que des molécules CD19, CD20, CD22, du CD73 et des molécules d'adhésion (figure 4). (16)



**Figure 4 : Récepteur d'un Lymphocyte B avec les chaînes d'immunoglobulines et les molécules associées (16)**

Les lymphocytes B naïfs vont migrer de la MO vers les organes lymphoïdes secondaires où ils vont attendre la rencontre avec leur antigène. Ces cellules ont une courte durée de vie. Si le lymphocyte B rencontre son antigène ou est stimulé par un lymphocyte T reconnaissant le même antigène, il s'active. Les lymphocytes B activés vont soit se différencier en plasmocytes à IgM ou se multiplier intensément et réaliser la commutation de classe au niveau de leur immunoglobuline. C'est la lymphopoïèse secondaire ou antigène-dépendante. (17)

Lorsqu'un antigène pénètre dans l'organisme, il est capté par les cellules immunitaires comme les macrophages et les cellules présentatrice d'antigènes (CPA). Ces cellules vont capter l'antigène et le présenter à leur surface, puis vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires. Les CPA vont stimuler les lymphocytes T et les lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Certains lymphocytes B vont s'activer et se transformer en plasmocytes produisant des IgM. Ces plasmocytes vont migrer vers le sang périphérique et la MO. Les autres lymphocytes activés vont se multiplier et former le centre germinale. Les cellules vont se diviser et former un clone de cellules filles qui ont toutes les mêmes caractéristiques. On parle d'amplification clonale.

A la suite de cette amplification clonale, certaines cellules vont devenir des lymphocytes B mémoires, les autres vont se différencier en plasmocytes. Les plasmocytes vont synthétiser les chaînes lourdes et les chaînes légères des immunoglobulines en grande quantité. Les Ig formées vont être excrétées dans l'espace extracellulaire. Pendant la multiplication des lymphocytes, des remaniements géniques, appelés commutation de classe, sont réalisés sur les gènes des chaînes lourdes des Ig. La commutation de classe permet au lymphocyte de modifier l'isotype de son immunoglobuline. Cette modification est irréversible car elle se fait par excision de la séquence d'ADN du gène de l'immunoglobuline. Il existe 5 isotypes (l'isotype M, l'isotype D, l'isotype E, l'isotype A et l'isotype G). Chaque isotype a un rôle différent dans la réponse immunitaire. Certains plasmocytes vont ensuite migrer dans la MO et rester quiescent pendant plusieurs années. Ils pourront être réactivés lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène qui leur est spécifique.

## **8. Mécanisme de transformation vers le MM**

Le plasmocyte tumoral se différencie du plasmocyte physiologique par son immaturité. Il présente des nucléoles dans le noyau et un asynchronisme nucléo-cytoplasmique. Il exprime le CD56, le CD19 et le CD28 à sa surface. Il a la capacité d'interagir avec le microenvironnement de la moelle osseuse grâce à plusieurs voies de signalisation.

Les anomalies décrites dans le caryotype des cellules du MM sont soit des anomalies de nombre ou des anomalies de structures. On observe des trisomies (hyperdiploïdie) sur les chromosomes impairs dans 50 à 60 % des cas, et des translocations entre le chromosome 14 et des

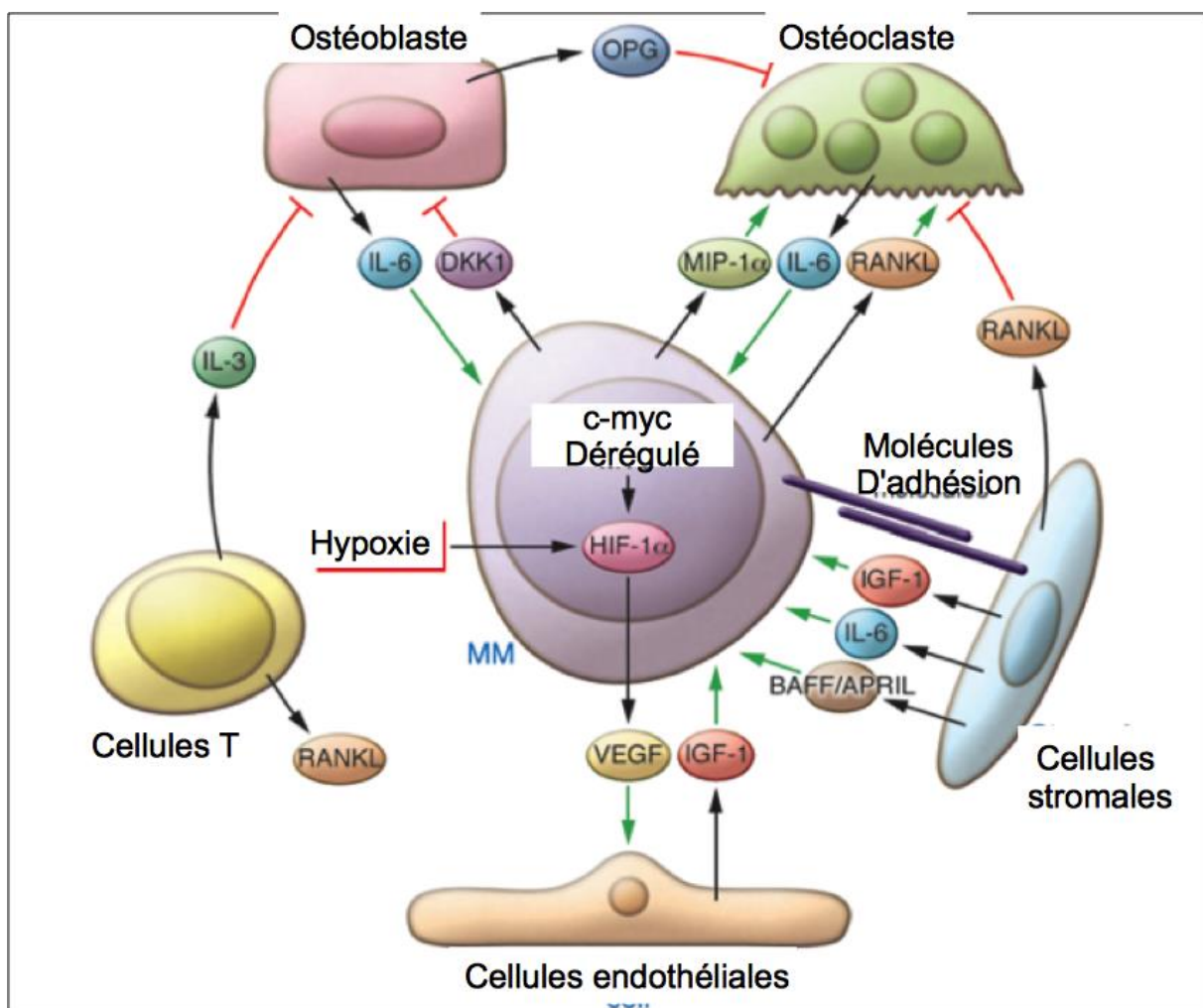
gènes oncogènes. Les translocations identifiées font intervenir les gènes de la famille des cyclines D, les gènes de la famille MAF et les gènes MMSET/FGFR3. Les gènes oncogènes sont transloqués à côté de portions activatrices de la synthèse des gènes, suite à des erreurs de recombinaison lors de la commutation de classe. Elles entraînent la dérégulation de l'expression des gènes transloqués. Ces mutations sont présentes dans les cellules des patients atteints de MM mais également chez les patients atteints de MGUS, elles sont donc nécessaires à la transformation en MM mais pas suffisantes. D'autres événements interviennent pour que les cellules mutées forment un clone tumoral qui se développe et entraîne la maladie. Cette cellule mutée va être la cellule initiale du processus d'oncogenèse. Elle a une durée de vie longue. Plus tard, des mutations vont s'ajouter entraînant l'expression de gènes oncogènes comme c-myc ou PI3K, et entraînant l'inhibition de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs comme P53 ou RB1. Ces mutations associées aux cellules du microenvironnement vont participer à l'évolution vers le MM. (19)

Le microenvironnement est composé de nombreuses cellules mais également d'éléments non cellulaires (collagène, protéoglycanes, laminine). Le plasmocyte tumoral interagit principalement avec cinq types de cellules du microenvironnement qui sont les cellules stromales, les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules endothéliales et les cellules T. Ces composants forment des niches qui permettent au plasmocyte tumoral de se développer et de se multiplier. Les facteurs de croissance sécrétés par les cellules stromales et par le plasmocyte tumoral lui-même, vont réguler la croissance, la survie mais aussi la résistance aux chimiothérapies des plasmocytes tumoraux ainsi que l'invasion et la migration des cellules tumorales. (11)

Il a été montré que les CS mésenchymateuses (CSM) présentes dans la niche tumorale diffèrent des cellules d'un patient sain. En effet, elles vont produire plus de cytokines comme le VEGF ou l'Il-6 et de TNF que les CSM saines, ce qui favorise la prolifération des cellules tumorales et inhibe la différenciation des ostéoblastes (illustré dans la figure 5). Il n'a pas encore été montré si ces différences sont acquises ou intrinsèques mais les CSM des niches tumorales présentent des anomalies génétiques qui ne sont pas présentes dans les CSM saines. (19)

Les cellules du MM interagissent avec les cellules du microenvironnement *via* des molécules d'adhésion et des intégrines (ITG) comme VCAM/ITGB1 ou ICAM/ITGB2 activant des voies de signalisation telles que les voies NF-kB ou MAPK1. Ces voies de signalisation provoquent la

sécrétion de cytokines prolifératives, anti-apoptotique et chimiotactiques comme l'IL-6, L'IGF-1 ou le VEGF. De plus, des stimuli tels que l'hypoxie ou l'action du gène c-myc muté, stimule la sécrétion de HIF-1 $\alpha$  et VEGF qui stimule la sécrétion d'IGF-1 par les cellules endothéliales (figure 5). Ces facteurs de croissance entraînent des cascades de signalisation après interaction avec les récepteurs cellulaires des plasmocytes tumoraux. On trouve parmi ces cascades de signalisation la voie phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), la voie *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), la voie Janus kinase-2 (JAK-2). L'activation de ces cascades de signalisation favorise le cycle cellulaire, inhibe l'activité pro-apoptotique, et entraîne à nouveau la production de cytokine activant ces voies de signalisation par fonctionnement autocrine ou paracrine. Les cellules du MM vont se maintenir dans la niche grâce à la molécule CD138 qui leur permet d'adhérer au collagène de type 1. De plus, le CD138 peut être clivé, cette forme favorise la migration et l'invasion des cellules tumorales. (11,19)



**Figure 5 : Interaction du plasmocyte tumoral avec le microenvironnement : on peut voir l'adhésion de la cellule tumorale (en violet) avec les cellules stromales (en bleu), ainsi que la sécrétion de molécules (visualisé par une flèche noire). Ces molécules activent la cellule tumorale ou les cellules du microenvironnement (flèche verte) ou inhibent l'activité de ces cellules (trait rouge).**

(19)

L'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes est également modifiée dans le MM. Les niches tumorales sont proches de ces cellules et vont influencer sur leur fonctionnement et leur différenciation. Chez une personne saine, le remodelage osseux est soumis à un équilibre constant entre la fonction ostéoblastique (formation de l'os) et la fonction ostéoclastique (destruction de l'os). Dans la niche tumorale, les plasmocytes tumoraux favorisent la fonction ostéoclastique afin de favoriser la prolifération des cellules tumorales. Il a été montré que les cellules du MM vont induire la production de RANKL par les cellules stromales et les ostéoclastes et diminuer la production d'OPG (ostéoprotégérine, récepteur soluble se liant à RANK-ligand bloquant la différenciation des ostéoclastes) par les ostéoblastes (figure 5). (12)

Le plasmocyte tumoral est également soumis au stress métabolique du fait de l'accumulation de l'immunoglobuline dans le cytoplasme. Afin de limiter ce stress, les plasmocytes tumoraux ont recours à plusieurs techniques pour éliminer les immunoglobulines : des molécules chaperons qui sont surexprimées, l'activité accrue du protéasome et l'autophagie qui est bien développée pour détruire les molécules défectueuses. Des stratégies thérapeutiques ont utilisé ces systèmes comme les inhibiteurs du protéasome. (15)

Toutes ces interactions avec le microenvironnement jouent un rôle important dans le développement de la tumeur et potentiellement dans les rechutes. Certaines classes thérapeutiques comme les immunomodulateurs ou les inhibiteurs du protéasome agiraient sur le microenvironnement et pas seulement sur les cellules tumorales. De plus, de nombreuses recherches concernant notamment des anticorps, s'intéressent à ces interactions avec le microenvironnement.



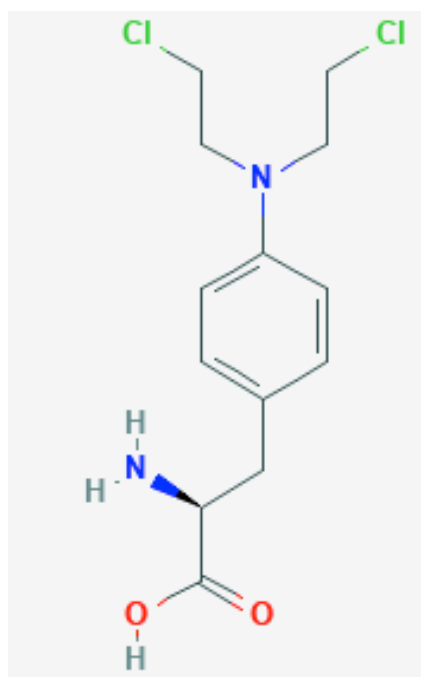
## **VI. Les thérapies dans le MM : du melphalan aux nouvelles thérapies**

### **1. Le melphalan : le traitement historique**

Le melphalan fait partie de la famille des agents alkylants. Il est apparu à la fin des années 1950. Il est devenu le premier traitement du myélome multiple. Il a été associé aux corticoïdes dans les années 1960, ce qui apportait un faible bénéfice sur la survie. Il faut attendre les années 1980, pour qu'il devienne le traitement de référence. Le melphalan va être utilisé à forte dose grâce à Terry Mc Elwain, toujours associé aux corticoïdes. L'inconvénient majeur de cette molécule est la forte toxicité hématologique. Il est aujourd'hui utilisé en chimiothérapie associée à d'autres classes thérapeutiques comme les agents immunomodulateurs ou les inhibiteurs du protéasome. (20)

Les agents alkylants sont des molécules électrophiles qui forment des liaisons covalentes avec les bases azotées présentes dans l'ADN des cellules (voir la figure 6). Le melphalan appartient à la classe des moutardes à l'azote. Les composés sont des alkylants bifonctionnels. Ils possèdent ainsi deux groupements réactifs leur permettant de réaliser des ponts intra ou inter-caténaires, ce qui bloque la transcription et la réplication de l'ADN dans le noyau. Cette alkylation intervient surtout dans les cellules qui se divisent. La mitose de la cellule est bloquée, ce qui entraîne sa mort. Le melphalan possède un deuxième mécanisme d'action, il inhibe la croissance cellulaire en diminuant l'expression de l'Il-6. Enfin, il aurait la capacité de créer un milieu pro-inflammatoire, permettant le recrutement des cellules immunitaires contre les cellules malignes. Lorsque les cellules vont mourir, elles libèrent des molécules comme la calréticuline ou l'HMGB1 (*High mobility group box 1*) qui vont stimuler les cellules dendritiques. (21)





**Figure 6 : Structure du melphalan (22)**

Le melphalan n'est pas spécifique des cellules tumorales, il va toucher également toutes les cellules à renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques, les cellules du tube digestif, les cellules cutanées et les gamètes. L'impact sur ces cellules entraîne les principaux effets indésirables.

Le melphalan (Alkeran<sup>®</sup>), inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, est utilisé dans le traitement du myélome multiple, en fonction de l'âge du patient et du stade tumoral. Il est administré par voie orale pendant 4 à 7 jours toutes les 4 à 6 semaines, toujours associé à un corticoïde (ex : 40 mg de prednisone). La posologie usuelle est de 0,15 à 0,25 mg/kg/jour.

Le traitement par melphalan est associé à une surveillance étroite de l'hémogramme de par son effet myélosuppresseur. Le traitement sera interrompu en cas de leucopénie ou thrombopénie profonde. Les autres effets indésirables observés sont notamment des nausées et des vomissements.

(23)

## 9. L'autogreffe

Apparue pendant la deuxième moitié des années 1980, l'autogreffe était, dans un premier temps, réalisée avec des cellules souches prélevées dans la moelle osseuse. Puis, on a prélevé les cellules dans le sang périphérique. Elle reste à ce jour le traitement de référence chez les patients de moins de 65 ans nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple.

La technique de l'autogreffe utilise la capacité des cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse mais aussi dans le sang périphérique, à pouvoir former toutes les cellules sanguines dont la lignée lymphoïde. (24)

L'autogreffe est précédée par une chimiothérapie myéloablatrice. Cette chimiothérapie permet de détruire toutes les cellules cancéreuses de la moelle osseuse. Elle détruit également les cellules saines, et conduit à l'aplasie médullaire. A la suite de la chimiothérapie, il y a un apport de CSH afin de remplacer les cellules qui ont été détruites. Il est possible de refaire cette autogreffe quelques mois après : on parle de greffe en tandem.

L'autogreffe de CSH est principalement proposée aux patients de moins de 65 ans, du fait des effets indésirables qui peuvent être difficilement supportables chez les personnes âgées. Le principal effet indésirable est le risque d'infection engendré par l'aplasie médullaire. Les patients sont donc hospitalisés dans des services spécifiques qui limitent au maximum le contact avec des agents pathogènes. D'autres effets indésirables liés aux molécules utilisées à forte dose lors de la chimiothérapie peuvent également survenir.

L'intérêt du traitement par l'autogreffe dans le cadre du MM a été montré dans une étude randomisée comparant l'autogreffe à une chimiothérapie standard. Dans cette étude, 204 patients jamais traités et âgés de moins de 65 ans ont été inclus. Les patients ont été randomisés dans l'un des deux bras :

- Une alternance de VMCP (Vincristine, Melphalan, Cyclophosphamide et Prednisone) et BVAP (Vincristine, Carmustine, Doxorubicine et Prednisone).

- 6 cycles de VMCP et BVAP en alternance puis une intensification par melphalan et une autogreffe.

Avant l'autogreffe, les patients des deux groupes ont reçu la même chimiothérapie. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée. Après l'autogreffe, 38 % des patients ont obtenu une réponse complète ou une très bonne réponse partielle, contre 14 % dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie standard ( $p < 0,001$ ). On observe une survie sans progression (SSP) à 5 ans significativement plus grande dans le groupe autogreffe (28 % vs 10 %,  $p = 0,01$ ). Enfin la survie globale (SG) a été de 52 % dans le groupe autogreffe contre 12 % dans le groupe conventionnel ( $p = 0,03$ ). Les résultats sont résumés dans le tableau 3. En revanche, dans le groupe autogreffe, 26 % des patients n'ont pas pu avoir leur greffe. La principale cause a été une collecte insuffisante de moelle osseuse. (25)

	Groupe chimiothérapie	Groupe Autogreffe	p-value
Réponse au traitement	14 %	38 %	$p < 0,001$
Survie sans progression à 5 ans	28 %	12 %	$p = 0,01$
Survie globale	12 %	52 %	$p = 0,03$

**Tableau 4 : Résultat de l'étude chimiothérapie standard vs autogreffe**

A la suite de la découverte de nouvelles thérapies, on s'est intéressé à la place de l'autogreffe par rapport aux nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Une étude a été réalisée, chez 700 patients atteints de MM, nouvellement diagnostiqué et âgés de moins de 65 ans. Les patients ont été randomisés dans deux bras :

- Une phase d'induction avec trois cycles de lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (RVD), suivi d'une phase de consolidation par cinq cycles de RVD
- Une phase d'induction de trois cycles de RVD, puis une greffe de CSH précédée de melphalan à haute dose, suivi de deux cycles de RVD.

Les patients des deux groupes ont ensuite reçu du lénalidomide en traitement d'entretien. Les résultats montrent que la SSP était significativement plus longue dans le bras autogreffe que dans le

bras standard (50 mois vs 36 mois  $p < 0,001$ ). Le pourcentage de réponse complète était également plus élevé dans le bras autogreffe (59 % vs 48 %,  $p = 0,03$ ), ainsi que le pourcentage de patients qui ont eu une maladie résiduelle non détectable (79 % vs 65 %,  $p < 0,001$ ). En revanche la survie globale à 4 ans n'était pas significativement différente (82 % pour le groupe standard vs 81 % pour le groupe autogreffe). En termes d'effets indésirables, il a été montré que le taux de neutropénie de grade 3 et 4 était plus élevé dans le groupe autogreffe (92 % vs 47 %), comme les troubles gastro-intestinaux (28 % vs 7 %), ainsi que les infections (20 % vs 9 %). Les résultats sont regroupés dans le tableau 4. Il n'y a eu aucune différence significative entre les deux groupes concernant les décès liés aux deux traitements. (26)

	Groupe RVD	Groupe autogreffe	p-value
<b>Survie sans progression</b>	36 mois	50 mois	$p < 0,001$
<b>Réponse au traitement</b>	48 %	59 %	$p = 0,03$
<b>Maladie résiduelle non détectable</b>	65 %	79 %	$p < 0,001$
<b>Survie globale à 4 ans</b>	82 %	81 %	Différence non significative

**Tableau 5 : Résultat de l'étude RVD vs autogreffe**

Cette étude montre que malgré l'utilisation de nouvelle thérapeutique, l'autogreffe reste le premier choix dans le traitement des patients nouvellement diagnostiqués de moins de 65 ans.

## 10. Les agents immunomodulateurs

### a. Le thalidomide et le lénalidomide une première avancée majeure

- *Le thalidomide*

Historiquement, le thalidomide n'était pas utilisé comme anticancéreux mais comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes enceintes, entre 1950 et 1960. Après quelques années d'utilisation,

des malformations graves sont apparues chez les nourrissons nés de femmes traitées par thalidomide. D'abord nié par le fabricant, le thalidomide fut au cœur d'un scandale sanitaire de par ses effets tératogènes, aboutissant par la suite à son retrait du marché. Le nombre total de ses victimes s'échelonne entre 10 000 et 20 000 personnes. Cette tragédie aura permis néanmoins la mise en place de normes sanitaires plus strictes pour la mise sur le marché des médicaments. Ce scandale fut un déterminant de la création du Centre Mondial de Pharmacovigilance, aujourd'hui basé en Suède.

En 1964, Jacob Sheskin découvre l'effet du thalidomide sur la lèpre. Le thalidomide apparaît ensuite comme un potentiel agent antitumoral grâce à ces capacités anti-angiogénique et immunomodulatrice. Il commence donc à être testé, et utilisé dans certaines maladies graves en l'absence d'autres options thérapeutiques, notamment dans le cas du MM ou de la maladie de Crohn. Cinquante ans plus tard, le 16 avril 2008, le thalidomide obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans le traitement du MM et est également utilisé comme médicament orphelin dans le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED) ou certaines aphtoses sévères par exemple. Cependant, la plus grosse indication du thalidomide en France est le traitement du MM chez les patients non-éligibles à l'autogreffe. On l'associe alors au melphalan et à la prednisone, ce qui permet *in fine* l'allongement de la durée de vie des patients.

En France, sa prescription est très encadrée chez les femmes en âge de procréer du fait de son effet tératogène. La prescription doit être renouvelée tous les mois par le médecin. L'effet tératogène du thalidomide serait induit par sa capacité à inhiber l'angiogenèse. L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux préexistants. En effet, le thalidomide interférerait avec les vaisseaux sanguins du fœtus, en particulier si la prise a été effectuée durant les 25 à 50 premiers jours de grossesse. De plus, au niveau moléculaire, le thalidomide se fixe sur une protéine appelée le cereblon. Cette dernière forme un complexe avec d'autres protéines (DDB1 et Cul4A) et intervient dans la croissance des membres. Cette fixation entraînerait donc une atrophie des membres provoquant des malformations congénitales. (27)

De nos jours, le thalidomide est présenté comme une molécule possédant des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement antitumorales. Les essais *in vitro* et les études cliniques réalisées suggèrent que son action serait liée à l'inhibition de la production de TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*), à une intervention sur les molécules de surface impliquées dans la

migration des leucocytes, mais aussi à une activité anti-angiogénique. Le thalidomide agirait sur les molécules d'adhésion des cellules tumorales au stroma de la moelle osseuse. Il induirait également une apoptose des cellules et un arrêt de leur croissance.

Le thalidomide a d'abord été testé en monothérapie, chez 53 patients ayant un MM réfractaire ou en rechute. Ces patients ont reçu une dose de 200 mg/jour de thalidomide avec une augmentation de 100 mg/jour toutes les semaines jusqu'à atteindre la posologie maximale de 400 mg/jour. Les premières réponses aux traitements ont été observées 4 semaines après le début du traitement chez environ 27 patients (51 %), avec une baisse du taux de protéines monoclonales, du nombre de plasmocytes dans la MO, du taux de LDH et de  $\beta$ 2-microglobuline. Chez 8 de ces patients (15 %), une réponse majeure au traitement a été observée. Dans cette étude, les principaux effets indésirables observés étaient la constipation, une somnolence et une asthénie. Des neuropathies périphériques ont également été observées ainsi que des leucopénies. La plupart des effets indésirables observés étaient de grade 1 ou 2. Cette étude a permis de montrer que le thalidomide était une molécule prometteuse dans le traitement du MM. (28)

Un essai clinique a ensuite été réalisé afin d'étudier la combinaison du thalidomide et de la dexaméthasone (TD) chez des patients en rechute. Dans cette étude, 44 patients ont reçu du thalidomide à 200 mg/jour avec une escalade des doses jusqu'à 400 mg/jour après 14 jours. La dexaméthasone a été administrée à 20 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 jours selon le schéma suivant J1 à J4, J9 à J12 et J17 à J20. Une réponse partielle a été observée chez 24 patients (55 %), avec un temps médian de réponse de 1,3 mois. La combinaison thalidomide et dexaméthasone a été efficace même chez des patients résistants à la dexaméthasone. Des réponses ont également été obtenues chez des personnes qui avaient reçu une autogreffe. Les effets indésirables observés ont été la constipation, une somnolence surtout le matin, des tremblements et des neuropathies périphériques. La combinaison thalidomide et dexaméthasone paraît donc active chez des patients ayant un MM réfractaire. Le thalidomide potentialise l'activité de la dexaméthasone. L'association TD a été active chez les patients dont la charge tumorale était élevée et également chez les patients ayant un myélome agressif. Les effets indésirables étaient principalement dus au thalidomide et étaient réversibles après une diminution de la dose surtout en présence d'une neuropathie périphérique. (29)

Une étude a comparé la combinaison thalidomide et dexaméthasone au traitement standard qui était le melphalan associé à la prednisolone. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans progression et la tolérance entre ces deux groupes chez les sujets âgés atteints de MM, diagnostiqués *de novo* et non-éligibles à l'autogreffe. Dans cette étude randomisée, 289 patients ont été inclus dans un des deux groupes :

- soit le patient recevait un traitement d'induction par melphalan 0,25 mg/kg et prednisolone 2 mg/kg les jours 1 à 4 pendant un cycle de 38 à 42 jours
- soit le patient recevait le thalidomide à 400 mg/jour et la dexaméthasone 40 mg les jours 1 à 4 et 15 à 18 les cycles pairs et les jours 1 à 4, pendant les cycles impairs. Un cycle dure 28 jours.

Les patients devaient recevoir 9 cycles durant cette étude. Les doses de thalidomide ont été augmentées par paliers pour atteindre la dose de 400 mg en fonction de la tolérance du patient. Les patients ayant une maladie stable à la fin du traitement d'induction ont reçu un traitement d'entretien après une deuxième randomisation avec :

- soit du Thalidomide 100 mg/jour et de l'interféron  $\alpha$ -2b à 3 MUI trois fois par semaine,
- soit de l'interféron  $\alpha$ -2b à 3 MUI trois fois par semaine

Les résultats de cette étude montrent un meilleur taux de bonne réponse (24 % vs 11 %,  $p = 0,04$ ) et un temps médian de réponse plus court dans le groupe thalidomide et dexaméthasone (TD). La SSP n'est pas significativement différente. Il a été rapporté également que la SG était plus courte dans le groupe TD (41,5 mois vs 49,4 mois,  $p = 0,024$ ). La diminution de la SG est surtout liée à la forte toxicité de la dexaméthasone chez le sujet âgé. Du fait de cette toxicité, l'association du Thalidomide à la dexaméthasone a été abandonnée. L'ajout du thalidomide au traitement de référence melphalan-prednisone a donc été testé. (30)

L'association melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) a été comparée à l'association MP, chez des patients âgés de plus de 75 ans. Dans cette étude, 232 patients ont été inclus et randomisés,

soit dans le groupe MPT soit dans le groupe MP et placebo. La SSP obtenue était de 24,1 mois pour le groupe MPT contre 19 mois pour le groupe MP et placebo ( $p = 0,001$ ). La différence était statistiquement significative. Les taux de réponse partielle, de très bonne réponse partielle et de réponse complète étaient également significativement plus élevés dans le groupe MPT que dans le groupe MP et placebo (62 %, 22 %, 7 % dans le groupe MPT vs 37 %, 7 %, 1 % dans le groupe MP,  $p < 0,0001$ ). Il a été observé que 42 % des patients ont dû interrompre leur traitement pour cause de toxicité dans le groupe MPT contre 11 % dans les autres groupes (résultats résumés dans le tableau 5). Les principales causes d'arrêt étaient l'apparition de neuropathies périphériques ou de neutropénies. Ces résultats montrent donc la meilleure efficacité de l'association melphalan, prednisone et thalidomide ; la toxicité observée étant acceptable par rapport au bénéfice observé sur la maladie. (31)

	Groupe MP	Groupe MPT	p-value
<b>Survie sans progression</b>	19 mois	24,1 mois	$p = 0,001$
<b>Réponse au traitement</b>	Réponse partielle : 37 %	Réponse partielle : 62 %	$p < 0,0001$
	Très bonne réponse partielle : 7 %	Très bonne réponse partielle : 22 %	
	Réponse complète : 1 %	Réponse complète : 7 %	

**Tableau 6 : Résultat de l'étude MP vs MPT**

Le thalidomide est indiqué, en association au melphalan et à la prednisone, dans le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un MM non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Le médicament est disponible sous forme de comprimés de 50 mg ou 100 mg. Il est conseillé de débiter le traitement par 200 mg/jour pendant 12 cycles de 42 jours. La prise du thalidomide se fait le soir de préférence à cause de l'effet sédatif.

Il est déconseillé de consommer des boissons alcoolisées. L'alcool peut en effet majorer certains effets indésirables du médicament, en particulier la somnolence et les vertiges. La présence de céphalées ou de troubles de l'humeur peut également survenir. Il existe un risque d'accident thromboembolique veineux mais il est très faible ( $< 5\%$ ) en monothérapie. Le risque augmente

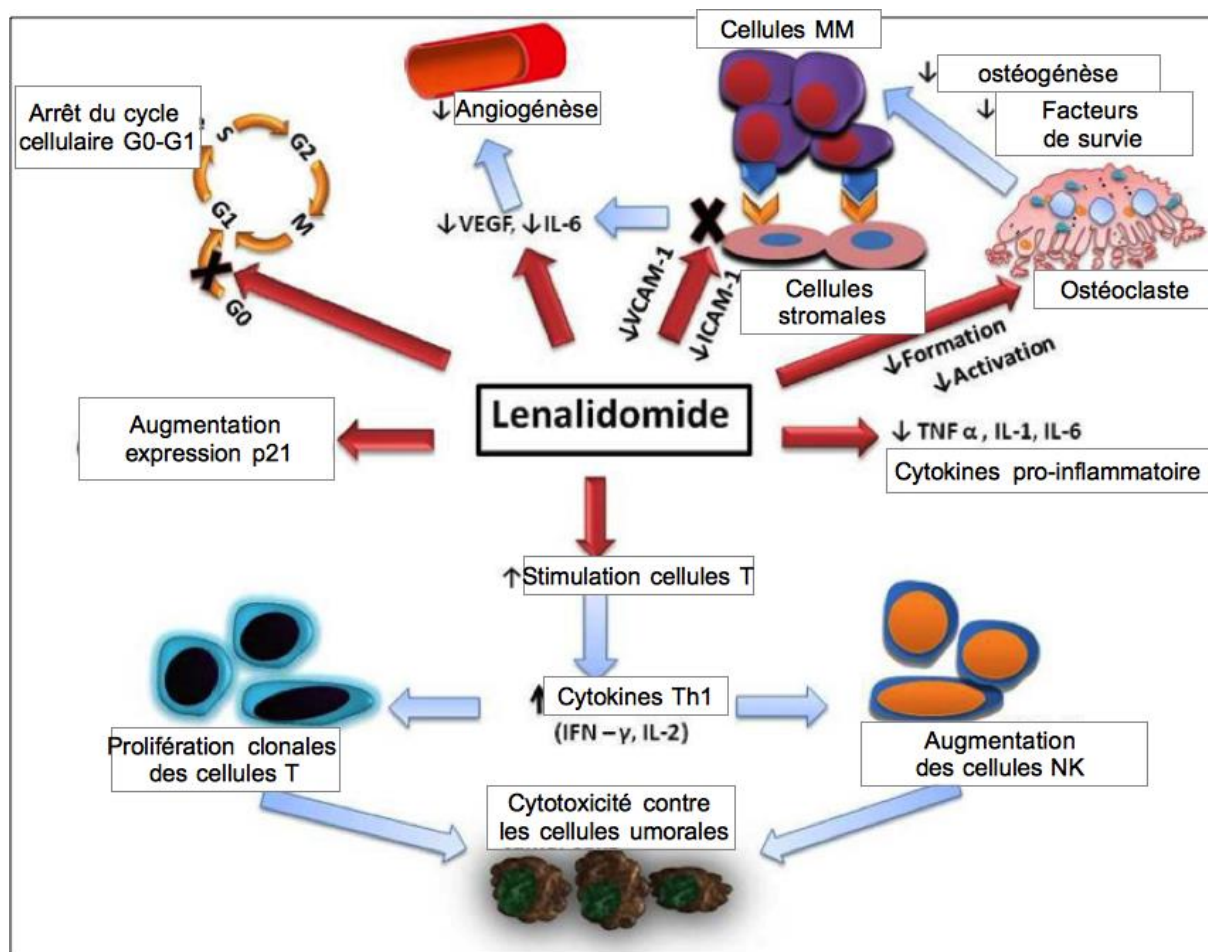


lorsque le Thalidomide est associé à de la dexaméthasone ou une chimiothérapie comprenant notamment de la doxorubicine.

Le thalidomide peut entraîner des troubles de la libido ou encore des manifestations cutanées, mais cette molécule entraîne surtout des neuropathies périphériques. Une neutropénie est souvent présente d'où une surveillance hématologique étroite (hémogrammes, NFS). (32)

- ***Le lénalidomide***

Le lénalidomide (REVLIMID®) est une molécule apparue en 2004, dérivée du thalidomide. Des dérivés du thalidomide ont été recherchés afin d'obtenir des molécules plus actives et mieux tolérées surtout en ce qui concerne la toxicité neurologique. Le lénalidomide est un médicament qui possède des propriétés antinéoplasiques, antiangiogéniques, proérythropoïétiques et immunomodulatrices. Le lénalidomide modifie la production de cytokines, augmente la cytotoxicité des cellules *natural killer* (NK) et la co-stimulation des lymphocytes T. Il inhibe la production du TNF- $\alpha$ , de l'Il-6, de l'Il-1 et de l'Il-12. Il a été montré que l'inhibition de la production du TNF- $\alpha$  est 50 000 fois supérieure à celle du thalidomide. Le lénalidomide agit également sur l'interaction entre les cellules malignes et le stroma de la MO par inactivation des molécules d'adhésion comme I-CAM ou V-CAM. Ces propriétés vont entraîner l'apoptose des cellules malignes. Le lénalidomide agit sur les cellules T en stimulant la voie du CD28-B7, permettant l'augmentation de l'activité de la réponse Th1. Enfin, il a été montré que le lénalidomide augmenterait le nombre de cellules NK ainsi que leur cytotoxicité par un mécanisme indirect non connu. Le lénalidomide agit également sur les ostéoclastes ; il diminue la capacité de résorption osseuse des ostéoclastes en diminuant l'activité de la cathepsine K. Tous ces mécanismes d'action sont représentés dans la figure 6 (33)



**Figure 7 : Mécanisme d'action du lénalidomide** : les flèches rouges montrent l'action directe du Lénalidomide, les flèches bleues montrent les actions qui en découlent. ↑ signifie que la molécule ou l'action est augmentée, ↓ signifie que l'action ou la molécule est diminuée. (33)

Le lénalidomide a d'abord fait l'objet d'une étude de phase I, afin de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) et la dose limite de toxicité (DLT). Elle a été menée chez 27 patients ayant un MM récidivant ou réfractaire. Les doses de lénalidomide reçues étaient de 5 mg/j, 10 mg/j, 25 mg/j et 50 mg/j pendant 4 semaines. Aucun effet indésirable grave n'a été observé pendant les 28 jours de traitement par lénalidomide ni aucune constipation, somnolence ou neuropathie périphérique (effets indésirables fréquents avec le thalidomide). La DMT retenue à la fin de l'étude est la dose de 25 mg/j de lénalidomide et la DLT à 50 mg/j. Chez certains patients une myélosuppression avec une thrombopénie et une neutropénie a été observée. Ces effets ont été étudiés dans les études futures de phase II. Au vu de ces résultats, le lénalidomide a été testé dans des stades plus précoces dans la maladie et en association avec la dexaméthasone qui améliorerait son activité antitumorale. (34)

Le lénalidomide a ensuite été étudié dans le cadre d'une étude de phase II chez des patients atteints d'un MM réfractaire ou en rechute. L'étude avait pour objectif d'évaluer deux schémas de prises de lénalidomide. Dans cette étude, 70 patients ont été randomisés. Ils ont reçu soit 30 mg en une fois par jour ou 15 mg deux fois par jour pendant 21 jours par cycle de 28 jours. La dexaméthasone a été prescrite chez les patients qui progressaient ou qui ne répondaient pas après 2 cycles. La posologie de dexaméthasone était de 40 mg/j pendant 4 jours tous les 14 jours. On a ensuite observé la réponse au lénalidomide et sa durée de réponse.

Une analyse provisoire de la toxicité chez 57 patients a permis de montrer que l'apparition d'une myélosuppression de grade 3/4 était plus fréquente dans le groupe ayant le lénalidomide deux fois par jour (41 % vs 13 %). Une deuxième cohorte de 32 patients a ensuite été incluse à la dose de 30 mg une fois par jour. Le taux de réponse obtenu avec le lénalidomide a été de 25 %. Les effets indésirables les plus observés étaient des thrombopénies et des neutropénies. Ils étaient un peu plus élevés dans le groupe de lénalidomide deux fois par jour que dans le groupe à une fois par jour mais sans différence significative. Chez les patients qui ont reçu la dexaméthasone, 29 % ont répondu suggérant une potentialisation de l'action du lénalidomide par la dexaméthasone. La durée de la réponse au Lénalidomide a été de 20 mois en moyenne pour les deux groupes. Au final, il a été montré que le schéma à une fois par jour était plus bénéfique au vu des effets indésirables observés concernant principalement la thrombopénie et la neutropénie.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que le lénalidomide est une molécule intéressante et efficace dans le traitement du MM récidivant. Cette étude a également permis d'avoir une base pour d'autres études sur le lénalidomide utilisé seul ou en association avec les thérapies existantes, dans les maladies récidivantes mais également dans les myélomes nouvellement diagnostiqués. (35)

Une étude de phase III, multicentrique et randomisée, a ensuite été réalisée chez des patients atteints de MM réfractaire ou en rechute. Cette étude a comparé le lénalidomide associé à la dexaméthasone *versus* placebo et dexaméthasone. Les patients ont reçu soit le lénalidomide à 25 mg/j pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours soit le placebo. Tous les patients recevaient également de la dexaméthasone à 40 mg les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 pendant les quatre premiers cycles. Après les quatre premiers cycles, la dexaméthasone était donnée seulement les jours 1 à 4 de chaque cycle. Dans cette étude 351 patients ont été inclus, 176 ont reçu le lénalidomide. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 6. La SSP était significativement meilleure dans le groupe

lénalidomide (11,4 mois vs 4,7 mois,  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse partielles (60 % vs 20 %) et de réponses complètes (16 % vs 3 %) étaient supérieurs dans le groupe lénalidomide. La durée de la réponse au traitement était également plus longue dans le groupe lénalidomide (16,5 mois vs 7,9 mois,  $p < 0,001$ ). Les principaux effets indésirables observés dans cette étude étaient une neutropénie, des crampes musculaires, une constipation, des nausées, des tremblements et des vertiges. Le nombre de neutropénie de grade 3 et de thrombocytopénie était plus important dans le groupe lénalidomide que dans le groupe placebo. On a également observé une incidence plus importante d'événements thromboemboliques avec le lénalidomide.

	Groupe Placebo	Groupe Lénalidomide	p-value
<b>SSP</b>	4,7 mois	11,4 mois	$p < 0,001$
<b>Durée de réponse</b>	7,9 mois	16,5 mois	$p < 0,001$
<b>Réponse au traitement</b>	Réponse partielle : 20 %	Réponse partielle : 60 %	$p < 0,001$
	Réponse complète : 3 %	Réponse complète : 16 %	

**Tableau 7 : Résultat de l'étude lénalidomide-dexaméthasone vs placebo-dexaméthasone**

Ces résultats ont permis de montrer l'efficacité du lénalidomide en association à la dexaméthasone dans le traitement du MM et l'intérêt de faire des études à des stades plus précoces de la maladie. De plus, certains patients déjà traités par thalidomide ont été sensibles au lénalidomide montrant l'absence d'une potentielle résistance croisée avec les autres immunomodulateurs. Enfin, les effets indésirables observés étaient principalement hématologiques nécessitant un ajustement de la dose ou l'ajout d'un traitement concomitant. (36)

La mise en évidence de l'efficacité du lénalidomide a permis de faire d'autres études afin de voir si la combinaison de cette thérapie aux thérapies déjà existantes entraînait une meilleure efficacité. Cela a permis d'élargir encore l'éventail de schémas thérapeutiques proposé aux patients.

Une étude ultérieure a donc voulu montrer l'efficacité de la combinaison melphalan, prednisone associée au lénalidomide afin d'avoir une nouvelle combinaison possible. Dans cette étude, 54 patients ont été inclus. Ils étaient atteints de MM nouvellement diagnostiqué. Cette étude

de phase I/II a permis de déterminer la tolérance, la sécurité et l'efficacité de la combinaison lénalidomide, melphalan et prednisone. Les patients ont donc reçu du melphalan à des doses de 0,18 à 0,25 mg/kg les jours 1 à 4 du cycle, la prednisone à la dose de 2 mg/kg les jours 1 à 4 du cycle, et le lénalidomide à la dose de 5 à 10 mg les jours 1 à 21 du cycle. Les patients ont reçu 9 cycles de 28 jours. Ensuite un traitement d'entretien par lénalidomide a été prescrit à la dose de 10 mg/j les jours 1 à 21, toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. Différents dosages ont été testés et 6 patients ont été inclus dans chaque groupe (15 patients ont ensuite été inclus en plus dans les groupes 3 et 4) :

- Groupe 1 : 0,18 mg/kg de melphalan et 5mg de lénalidomide
- Groupe 2 : 0,25 mg/kg de melphalan et 5mg de lénalidomide
- Groupe 3 : 0,18 mg/kg de melphalan et 10mg de lénalidomide
- Groupe 4 : 0,25 mg/kg de melphalan et 10mg de lénalidomide

Les patients ont également reçu une prophylaxie antibiotique, type ciprofloxacine et de l'aspirine à 100 mg en prophylaxie des événements thrombotiques.

Dans les groupes 1 et 2, il n'a été observé aucune limite de toxicité. Dans le groupe 3, il a été observé une neutropénie de grade 4, et dans le groupe 4 il a été observé une neutropénie persistante et une embolie pulmonaire. La DMT a donc été fixée à la dose donnée dans le groupe 3, c'est-à-dire, 0,18 mg/kg de melphalan et 10 mg de lénalidomide. En ce qui concerne le taux de réponse, on a pu observer une grande proportion de réponse complète (RC) ou de bonne réponse partielle (RP) dans les groupes 3 et 4 (47,6 % de RC et 81 % de RP). Les principaux effets indésirables rapportés sont les mêmes que dans les études précédentes avec des neutropénies et des thrombopénies de grade 3/4 principalement.

En conclusion, il apparaît que la combinaison melphalan, prednisone et lénalidomide est intéressante dans le traitement du MM à la dose de 0,18 mg/kg de melphalan, 2 mg/kg de prednisone et 10 mg/j de lénalidomide. (37)

Une étude de phase III a comparé l'association MPT et thalidomide en entretien, *versus* melphalan-prednisone-lénalidomide (MPL) avec le lénalidomide en traitement d'entretien chez des

patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué et inéligible à l'autogreffe. Cette étude a été réalisée sur 668 patients randomisés en deux groupes recevant :

- soit melphalan à 0,18 mg/kg de J1 à J4, prednisone 2 mg/kg de J1 à J4 et thalidomide 200 mg/j jusqu'à quatre semaines après la fin du dernier cycle, pendant 9 cycles. Un traitement par thalidomide en entretien a ensuite été instauré à 100 mg/j.
- soit melphalan à 0,18 mg/kg de J1 à J4, prednisone 2 mg/kg de J1 à J4 et lénalidomide (Revlimid®) à 10 mg/j de J1 à J21 pendant 9 cycles de 28 jours. Un traitement d'entretien par lénalidomide a été instauré à 10 mg/ jour de J1 à J21 sur un cycle de 28 jours.

La SSP obtenue était de 20 mois pour le groupe MPT et 23 mois pour le groupe MPL ( $p = 0,12$ ). Les effets secondaires hématologiques étaient plus importants dans le groupe MPL avec des neutropénies de grade 3 et 4 observées (anémie : 14 % vs 5 % ; thrombocytopénie : 30 % vs 8 % ; neutropénie : 64 % vs 27 % ;  $p < 0,001$ ). La neuropathie (effet indésirable important avec le thalidomide) était moins retrouvée dans le groupe MPL (8 % vs 44 %,  $p < 0,001$ ). Les résultats ont été regroupés dans le tableau 7. En termes d'efficacité, l'association MPL est équivalente à l'association MPT mais la toxicité est différente avec une neuropathie observée avec le thalidomide et une toxicité hématologique observée avec le lénalidomide. Le lénalidomide a été mieux toléré pendant l'entretien avec moins de toxicité que le thalidomide. (38)

	Groupe MPT	Groupe MPL	p-value
SSP	20 mois	23 mois	$p = 0,12$
Effets indésirables	Anémie : 5 %	Anémie : 14 %	$p < 0,001$
	Thrombocytopénie : 8 %	Thrombocytopénie : 30 %	
	Neutropénie : 27 %	Neutropénie : 64 %	
	Neuropathie périphérique : 44 %	Neuropathie périphérique : 8 %	

**Tableau 8 : Résultat de l'étude MPT vs MPL**

Dans une autre étude, le lénalidomide associé à la dexaméthasone a été comparé au MPT chez des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et inéligibles à la greffe. Cette étude

permettrait d'avoir une alternative de plus chez les patients inéligibles à la greffe. Cette étude multicentrique de phase III a randomisé 1623 patients dans trois groupes :

- 535 patients ont reçu du lénalidomide et dexaméthasone en continu, jusqu'à progression de la maladie (groupe Ld en continu)
- 541 patients ont reçu du lénalidomide et dexaméthasone pendant 18 cycles de 28 jours (groupe Ld)
- 547 patients ont reçu du MPT

La SSP a été de 25,5 mois dans le groupe Ld en continu, 20,7 mois dans le groupe Ld, 21,2 dans le groupe MPT. La SSP est significativement plus longue avec le groupe Ld en continu par rapport au groupe MPT (hazard ratio (HR) = 0,72 ;  $p < 0,001$ ), et par rapport au groupe Ld (HR = 0,70 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse global était significativement plus important dans le groupe Ld en continu par rapport au groupe MPT (75 % *vs* 63 % ;  $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne les effets indésirables (EI), les EI hématologiques étaient moins fréquents pour les groupes Ld et Ld en continu, mais les infections de grades 3 et 4 étaient augmentées dans le groupe Ld en continu par rapport aux deux autres groupes (29 % *vs* 22 % et 17 %, respectivement). Les neuropathies périphériques étaient moins fréquentes dans les groupes Ld. Les autres EI tels que les infections, les événements thromboemboliques étaient plus fréquents dans le groupe Ld en continu par rapport au groupe Ld. Ces EI seraient dûs à la dexaméthasone. Des alternatives pourraient être étudiées comme l'utilisation de doses plus faible de dexaméthasone ou l'utilisation d'un autre corticoïde.

Si on compare le groupe Ld en continu avec le groupe Ld, il a été observé que le temps médian avant l'utilisation d'une deuxième ligne de traitement était de 39,1 mois pour le groupe Ld en continu et de 28,5 mois pour le groupe Ld.

Le traitement par lénalidomide et dexaméthasone en continu chez des patients atteint de MM nouvellement diagnostiqué et non éligible à la greffe pourrait être une bonne alternative au MPT, la SSP est significativement meilleure et les EI peuvent être contrôlés. Les patients pourraient donc bénéficier d'un traitement par voie orale en continu ce qui améliorerait leur confort. (39)

Le lénalidomide (Révlimid®) s'administre par voie orale, sous forme de gélules. Plusieurs dosages existent : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg. Le Revlimid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du MM chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Depuis le 25 Janvier 2017, le lénalidomide possède une AMM dans le traitement du MM non préalablement traité chez les adultes non-éligibles à une autogreffe.

Le traitement par lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieure à  $1,0 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est inférieure à  $50 \times 10^9/L$ .

Dans le cas des patients non traités antérieurement, la dose initiale recommandée est de 25 mg en une prise par jour, les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour, par voie orale, les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, la dose initiale de dexaméthasone est de 20 mg. Le lénalidomide peut être donné chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la posologie est de 10 mg une fois par jour. Des ajustements de posologies, montrés dans le tableau 8, doivent être envisagées en cas de thrombopénie ou de neutropénies de grade 3 ou 4.

	Lénalidomide	Dexaméthasone
<b>Dose initiale</b>	25 mg	40 mg



<b>Palier de dose 1</b>	20 mg	20 mg
<b>Palier de dose 2</b>	15 mg	12 mg
<b>Palier de dose 3</b>	10 mg	8 mg
<b>Palier de dose 4</b>	5 mg	4 mg
<b>Palier de dose 5</b>	2,5 mg	

***Tableau 9 : Ajustement des doses du légalidomide et de la dexaméthasone***

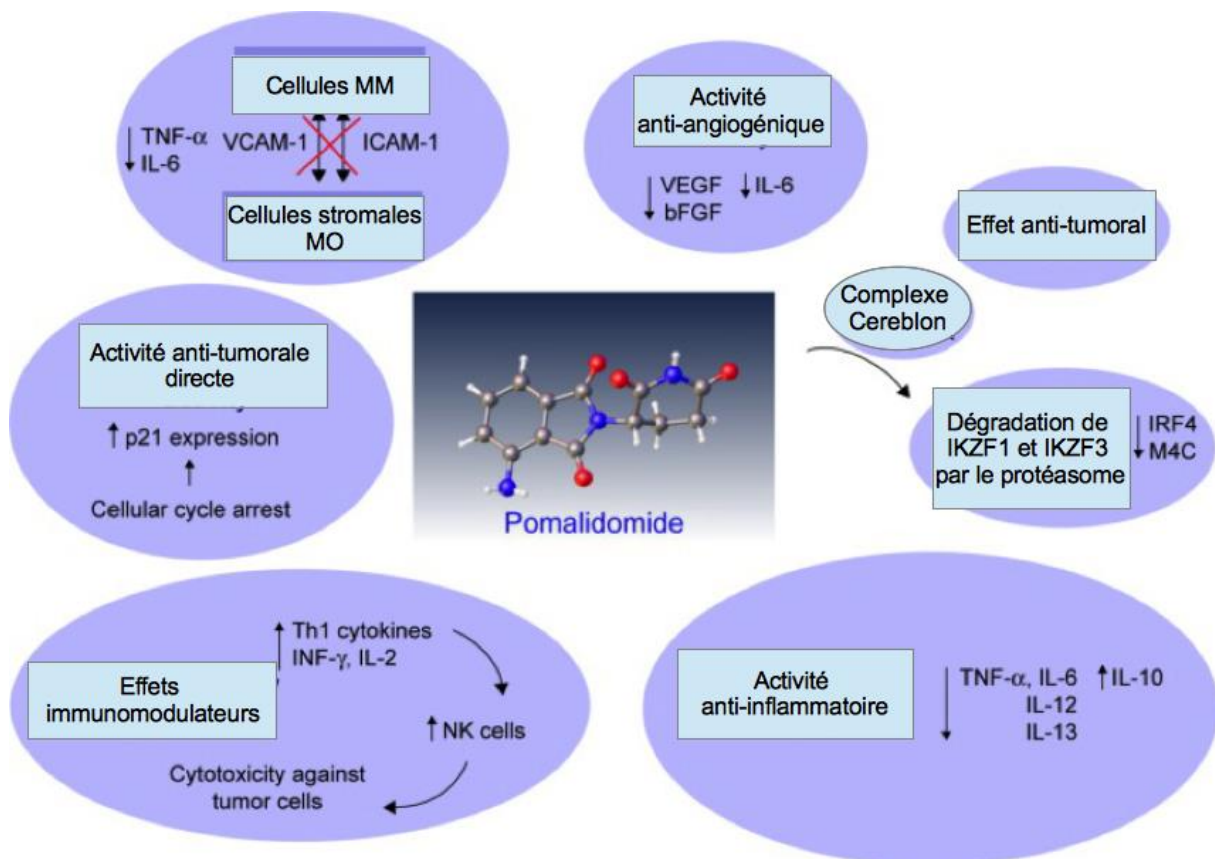
En cas de thrombopénie importante survenant à partir du 15<sup>e</sup> jour d'un cycle, le traitement par le légalidomide doit être interrompu durant la fin du cycle en cours. En cas de neutropénie, des facteurs de croissance peuvent être utilisés.

Dans le cas des patients ayant déjà reçu une ligne de traitement antérieurement, la dose initiale recommandée est de 25 mg par voie orale en une prise par jour, pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4 pour les cycles suivants. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Les effets secondaires pouvant être ressentis par les patients durant le traitement sont le plus souvent des troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation, diarrhées, vomissements), des troubles du sommeil et sueurs nocturnes, des douleurs osseuses, des vertiges, une perte d'appétit, une perte de poids ainsi qu'une sécheresse des muqueuses. (40)

#### **b. Un nouvel agent immunomodulateur : Le pomalidomide**

Le pomalidomide (Imnovid®) est un agent immunomodulateur de deuxième génération. La nouvelle génération d'immunomodulateur induit un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules malignes. Ces effets sont illustrés dans la figure 10. Le pomalidomide bloque également l'interaction des cellules du MM avec le microenvironnement comme les cellules stromales. Ce blocage se fait par inhibition des molécules d'adhésion de surface sur les cellules stromales et les cellules du MM. Il diminue également les lésions osseuses d'abord en diminuant la charge de cellules tumorales mais aussi en inhibant la maturation des ostéoclastes. Le pomalidomide comme le lénalidomide, induit la prolifération des cellules T, et la production d'interleukine 2 et d'interféron  $\gamma$ . Il va également diminuer les lymphocytes T régulateurs. Un taux de lymphocyte T régulateurs élevé serait un facteur de diminution de la survie des patients atteint de MM. Le pomalidomide a un pouvoir cytotoxique par l'intermédiaire des cellules NK. (41)



**Figure 8 : Mécanisme d'action du pomalidomide :** le pomalidomide inhibe les molécules d'adhésions VCAM et ICAM, diminue l'activité angiogénique en diminuant la synthèse du VEGF et de l'IL-6. L'activité anti-inflammatoire du pomalidomide se fait par diminution de la production du TNF- $\alpha$  et de plusieurs interleukines. Il agit également en bloquant le cycle cellulaire. (42)

Une étude ouverte à un seul centre, de phase I avait pour objectif principal l'évaluation de la sécurité du pomalidomide, et la détermination de la dose maximale tolérée. Le pomalidomide a été donné par voie orale à 24 patients répartis en cohortes de trois patients, à des doses de 2 à 10 mg / jour à jeun. Les patients étaient atteints d'un MM réfractaire ou en rechute après 2 lignes de traitements.

La DMT était de 2 mg/jour. L'EI limitant était principalement la neutropénie. Lors de l'étude on a pu observer 17 % de réponse complète et 13 % de bonne réponse partielle. L'étude montre que le Pomalidomide est bien toléré, avec seulement une neutropénie de grade 3 observé qui a été réversible. Ces résultats ont déterminé la DMT à 2 mg/jour. (43)

Une étude de phase II a été réalisée chez des patients atteints de MM récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitements. Dans cette étude, 221 patients ont été randomisés soit dans un groupe qui recevait le pomalidomide seul (Pom) ou dans un groupe qui recevait le pomalidomide associé à la dexaméthasone (Pom/dex). Le pomalidomide a été administré par voie orale à la dose de 4 mg/jour les jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours et la dexaméthasone à 40 mg/semaine pour le deuxième groupe.

Après un suivi moyen de 14,2 mois, la SSP était de 4,2 mois pour le groupe Pom/Dex *vs* 2,7 mois ( $p = 0,003$ ). Le taux de réponse global était de 33 % pour le groupe Pom/Dex *vs* 18 % pour le groupe Pom ( $p = 0,03$ ) et la survie globale était plus grande dans le groupe Pom/Dex (16,5 mois *vs* 13,6 mois). En ce qui concerne les EI, des neutropénies ont été observées fréquemment dans les deux groupes (41 % *vs* 48 %). Aucune neuropathie périphérique de grade 3 ou 4 n'a été observée. Au final l'association pomalidomide/ dexaméthasone est efficace et bien tolérée. Cette étude montre que le pomalidomide peut être une nouvelle option intéressante pour les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes ou plus de traitement. (44)

L'AMM européenne du pomalidomide a été obtenue à la suite des résultats de l'essai MM-003, une étude de phase III randomisée. Cette étude a été réalisée sur 455 patients atteints de MM réfractaires et ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitements dont un IP et du lénalidomide. On a comparé l'association pomalidomide/dexaméthasone à faible dose à la dexaméthasone à forte dose seule. Le pomalidomide est administré par voie orale à la dose de 4 mg/jour les jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours et la dexaméthasone à 40 mg/semaine les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle pour le 1er groupe et la dexaméthasone à 40 mg/jour les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 pour le groupe 2.

La SSP était significativement meilleure dans le 1<sup>er</sup> groupe avec 4 mois contre 1,9 mois pour le groupe 2 ( $p < 0,0001$ ). La SG était également meilleure (12,7 mois vs 8,1 mois,  $p < 0,0001$ ).

Les effets indésirables hématologiques de grade 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie (48 % dans le groupe 1 vs 16 % dans le groupe 2), l'anémie (33 % vs 37 %) et la thrombopénie (22 % vs 26 %). Les événements indésirables non hématologiques ont montré des pneumonies (13 % vs 8 %), des douleurs osseuses (7 % vs 5 %) et une asthénie (5 % vs 6 %). L'effet secondaire majeur associé au pomalidomide semble être la neutropénie. Les résultats sont résumés dans le tableau 13.

Cette étude a donc montré l'efficacité du pomalidomide chez les patients en rechute. Ce nouvel agent immunomodulateur est une nouvelle avancée pour les patients résistants au lénalidomide et au thalidomide. (45)

	<b>Groupe dexaméthasone</b>	<b>Groupe Pom/Dex</b>	<b>p-value</b>
<b>SSP</b>	1,9 mois	4 mois	$p < 0,0001$
<b>SG</b>	8,1 mois	12,7 mois	$p < 0,0001$
<b>Effets indésirables hématologiques</b>	Neutropénie : 16 %	Neutropénie : 48 %	
	Anémie : 37 %	Anémie : 33 %	
	Thrombopénie : 26 %	Thrombopénie : 22 %	
<b>Effets indésirables non hématologiques</b>	Pneumonie : 8 %	Pneumonie : 13 %	
	Douleurs osseuses : 5 %	Douleurs osseuses : 7 %	
	Asthénies : 6 %	Asthénie : 5 %	

**Tableau 10 : Résultat de l'étude MM-003**

Le pomalidomide est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du MM en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Il est disponible en 4 dosages : 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg.

Le pomalidomide s'administre par voie orale à la dose de 4 mg une fois par jour, les jours 1 à 21 d'un cycle de 28 jours. Il est associé à la dexaméthasone à la dose de 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, ni écrasées. Elles doivent être avalées au cours ou en dehors d'un repas.

Lors du traitement par pomalidomide la NFS doit être surveillée, afin de prévenir les neutropénies et les thrombopénies. D'autres EI peuvent être observés comme des événements thrombo-emboliques ou des pneumonies.

Sa commercialisation s'accompagne d'un programme de prévention des grossesses du fait de la potentielle tératogénicité de ce médicament. La surveillance de ce médicament est donc primordiale.

Le Pomalidomide est majoritairement métabolisé au niveau hépatique, seule une très faible quantité est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, avec un profil d'efficacité et de tolérance similaire. (46)

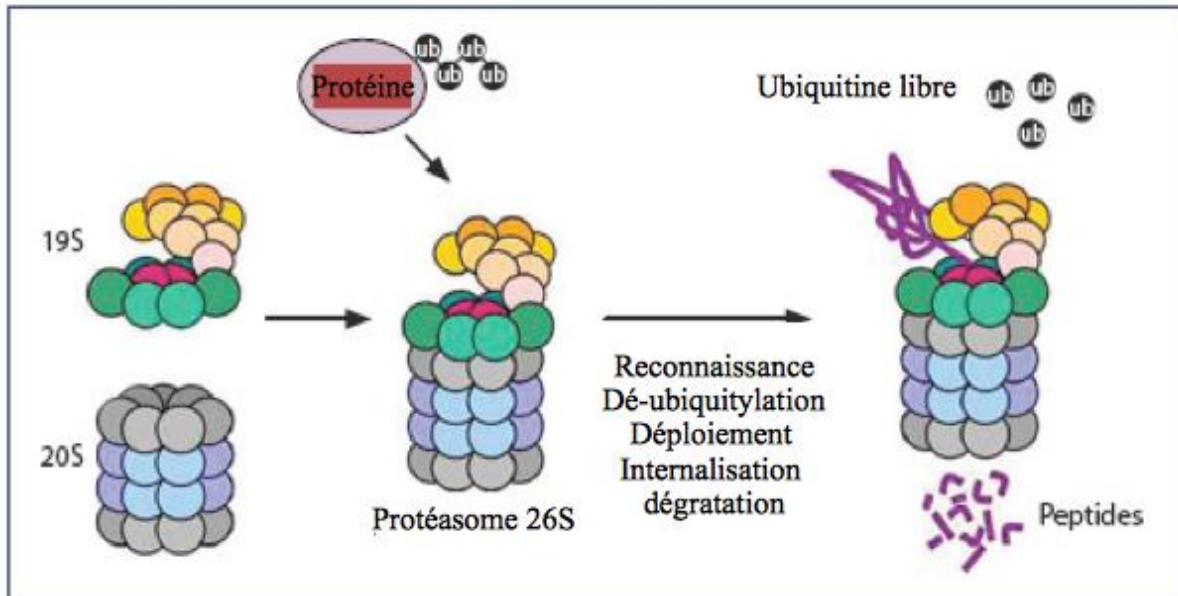
## **11. Les inhibiteurs du protéasome**

### **a. Le bortézomib**

Le bortézomib (VELCADE®) est un inhibiteur du protéasome (IP). Il inhibe de façon réversible l'activité chymotrypsine-like des sous-unités du protéasome 26S dans la cellule.

L'arrivée de cette classe a été possible grâce à la découverte dans les années 1980 du protéasome et de l'ubiquitylation des protéines par Avram Hershko, Aaron Ciechanover et Irvine Rose (prix Nobel de chimie en 2004). Les cellules malignes sont très sensibles à l'inhibition du protéasome qui entraîne leur apoptose. Ce n'est que vingt ans après dans les années 2000, que le bortézomib, premier inhibiteur du protéasome sera développé. (20)

Le protéasome est une structure protéique importante dans la protéolyse intracellulaire. C'est une des fonctions essentielles de la cellule. La protéolyse permet l'élimination des protéines anormales, la maturation de certains précurseurs ou la mise à disposition de portions d'antigènes au CMH. La destruction des protéines joue aussi un rôle dans le contrôle de certaines fonctions de la cellule comme la différenciation, la multiplication, l'apoptose et la réponse à certains stimuli.



**Figure 9 : Structure et mécanisme du protéasome (47)**

Les protéines qui doivent être détruites, vont être étiquetées par des enzymes spécifiques : les ubiquitine-ligases. La fixation de ces enzymes sur les protéines permet leur transport intracellulaire ainsi que la reconnaissance par le protéasome. Plus une protéine est ubiquitinylée, plus elle a de chance d'être prise en charge par le protéasome. Une fois reconnue, la protéine est captée par le protéasome et détruite.

Le protéasome est une protéine composée de deux sous-complexes : le protéasome 20S qui est le cœur protéolytique et le protéasome 19S qui est le centre régulateur. Le protéasome 20S est composé de 4 anneaux. Ces anneaux forment une cavité qui renferme les sites catalytiques. Chaque sous-unité a une fonction : une unité pseudo-caspase, une unité à activité trypsine, une unité à activité chymotrypsine. (48)

Dans les cellules tumorales, le protéasome aurait une activité plus importante. Cette activité accrue permettrait à la cellule tumorale de résister à l'apoptose. L'inhibition du protéasome dans les cellules tumorales, induit la mort cellulaire par arrêt du cycle cellulaire. Cela entraîne une diminution de la prolifération cellulaire des cellules malignes. (49)

L'inhibition du protéasome limite aussi l'adhérence des cellules tumorales au microenvironnement, et inhibe les molécules impliquées dans la réparation de l'ADN. Les inhibiteurs du protéasome ont également une activité anti-angiogénique, et permettraient de rendre plus sensibles les cellules tumorales aux médicaments agissant sur l'ADN.

Une étude de phase I a d'abord été réalisée sur un petit nombre de patient afin de déterminer la dose maximale tolérée, la dose minimale toxique, et la pharmacodynamie du bortézomib. Dans cette étude, 27 patients atteints de cancers hématologiques (donc pas seulement de MM) ont participé. Ils ont reçu le bortézomib deux fois par semaine pendant 4 semaines à différentes doses (0,40 ; 1,04 ; 1,20 ou 1,38 mg/m<sup>2</sup>) suivi d'un arrêt de 2 semaines. Les patients ont reçu 24 cycles. La DMT a été de 1,04 mg/m<sup>2</sup>. Avec des doses supérieures, des effets secondaires sont apparus comme la thrombocytopénie, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'asthénie et des malaises. La conclusion de cette étude est que le bortézomib est bien toléré à la dose de 1,04 mg/m<sup>2</sup> avec une surveillance électrolytique. De plus, il a été montré dans cette étude que le bortézomib aurait potentiellement une action dans le traitement du MM. D'autres études plus approfondies ont donc été réalisées dans cette population. (50)

Une étude de phase II a été réalisée afin de voir si le bortézomib pouvait devenir un traitement dans la prise en charge du MM. Les 202 patients inclus étaient atteints d'un MM en rechute ou réfractaire. Les patients ont reçu le bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en IV deux fois par semaine pendant 2 semaines aux jours 1, 4, 8 et 11 dans un cycle de 21 jours. Les patients qui progressaient après 2 cycles ou qui étaient stables après 4 cycles pouvaient recevoir 20 mg de dexaméthasone le jour et le lendemain de chaque prise de bortézomib. Les patients ont reçu jusqu'à 8 cycles de traitement. Les résultats de cette étude montrent un taux de réponse global de 35 %, et une durée de réponse de 12 mois en moyenne. Les réponses ont été accompagnées d'une amélioration de la qualité de vie du patient. Lors de cette étude, 74 patients ont reçu la dexaméthasone en complément, et une meilleure réponse a été observée chez 13 d'entre eux. Cette combinaison est une piste intéressante pour des études futures.

Le principal effet indésirable hématologique observé a été la thrombocytopénie (28 %), cependant il était réversible après l'arrêt du traitement. Le principal effet indésirable clinique observé a été la neuropathie périphérique chez 34 % des patients, elle a été résolue lors du suivi du patient.



Cette étude a donc montré que le bortézomib était un candidat intéressant dans le traitement du MM récidivant avec un taux de réponse intéressant et des EI qui peuvent être surveillés et contrôlés. Le bortézomib a donc été étudié dans des études de phase III randomisées. (51)

Dans un essai randomisé et ouvert de phase III, 525 patients, atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué, ont été recrutés. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement initial de bortézomib avec du lénalidomide et de la dexaméthasone (groupe VRD) correspondant au bras expérimental (n = 264), soit du lénalidomide et de la dexaméthasone seule (groupe RD) correspondant au bras standard (n = 261). Le traitement VRD a été administré *via* huit cycles de 21 jours. Le bortézomib a été administré à la dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse aux jours 1, 4, 8 et 11, combiné avec le lénalidomide par voie orale à 25 mg par jour aux jours 1 à 14, et la dexaméthasone par voie orale à 20 mg/jour aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12. Le groupe contrôle (RD) a été administré sous forme de six cycles de 28 jours et comprenait 25 mg de lénalidomide en une fois par jour, les jours 1 à 21 et 40 mg de dexaméthasone par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22.

Les résultats sont résumés dans le tableau 9. La SSP a été significativement plus longue dans le groupe VRD (43 mois *vs* 30 mois, p = 0,0018). La SG a également été significativement plus longue dans le groupe VRD (75 mois *vs* 64 mois, p = 0,025). Les taux de réponse globale (réponse partielle ou plus) étaient de 82 % dans le groupe VRD et 72 % dans le groupe RD, dont 16 % contre 8 % concernant les patients ayant eu une réponse complète. Des événements indésirables de grades 3 ou plus ont été signalés pour 82 % des patients dans le groupe VRD, ayant entraîné une interruption de traitement chez 23 % des patients et 75 % des patients dans le groupe RD avec une interruption de traitement chez 10 % des patients. Deux décès liés au traitement ont eu lieu dans le groupe VRD. En revanche, il n'y a eu aucun décès lié au traitement dans le groupe RD.

	Groupe RD	Groupe VRD	p-value
SSP	30 mois	43 mois	p = 0,0018
SG	64 mois	75 mois	p = 0,025
Réponse globale au traitement	72 % (dont 8 % de réponse complète)	82 % (dont 16 % de réponse complète)	

**Tableau 11 : Résultat de l'étude VRD vs RD**



Chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué, l'ajout de bortézomib au lénalidomide et à la dexaméthasone a donc entraîné une amélioration significative de la SSP et de la SG, avec un profil bénéfice-risque acceptable. (52)

Le Velcade® est utilisé en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints de MM en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de CSH. Il peut également être indiqué en association au melphalan et à la prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints de MM non traités au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH. Le bortézomib associé à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de MM non traités au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de CSH.

Le bortézomib est utilisé sous forme de solution injectable, administré soit par voie intraveineuse soit par voie sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle. Il est administré deux fois par semaine pendant deux semaines sur un cycle de 21 jours, avec un maximum de 8 cycles de traitements.

Les EI les plus fréquents sont la thrombopénie et la neuropathie périphérique, qui peuvent imposer une diminution des doses de bortézomib. Un EI non hématologique de grades 3 ou 4, et une toxicité hématologique de grade 4 doivent entraîner l'arrêt du traitement par bortézomib. Il pourra être réintroduit après résolution de l'EI, à une dose réduite de 25 %. En cas d'apparition d'une neuropathie de grade 4 le traitement par bortézomib doit être interrompu totalement. (53)

### **c. Les nouveaux inhibiteurs du protéasome : carfilzomib et ixazomib**

- ***Le carfilzomib***

Le bortézomib est très utilisé dans le myélome multiple mais il présente quelques inconvénients. Certains patients ne répondent pas à ce traitement, d'autres répondent initialement

mais développent une pharmacorésistance ultérieurement. On observe également des neuropathies qui peuvent entraîner un arrêt du traitement. Enfin le bortézomib a été administré par voie IV dans un premier temps puis la voie sous-cutanée a été développée. Afin de palier ces problèmes, de nouveaux inhibiteurs du protéasome ont été développés, comme le carfilzomib ou l'ixazomib.

Le carfilzomib (KYPROLIS®) appartient à la classe des inhibiteurs du protéasome, et à la sous-classe des époxycétones. Le carfilzomib inhibe de façon irréversible la sous-unité chimotrypsine-like du protéasome. Le blocage du protéasome entraîne un changement dans l'homéostasie des protéines cellulaires, ce qui entraîne la mort cellulaire. Il a été montré que le carfilzomib a un effet anabolique sur les os. Il inhibe l'activité des ostéoclastes et stimule la différenciation des cellules en ostéoblastes. Le carfilzomib agit sur une autre partie du protéasome que le bortézomib. Cette molécule est donc un atout majeur dans le cas des MM résistants au Bortézomib. (54)

Afin de tester le carfilzomib, une étude de phase II a été menée chez des patients atteints de MM réfractaire ou récidivant. Dans cette étude 266 patients ont été inclus, ils ont reçu le carfilzomib en perfusion IV de 2 à 10 minutes les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 d'un cycle de 28 jours, pendant maximum 12 cycles. Les patients ont reçu une dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup> lors du premier cycle, puis 27 mg/m<sup>2</sup> lors des cycles suivants si la première dose était bien tolérée. Le taux de réponse global a été de 37 % (dont 23,7 % de réponses partielles ou supérieures), la survie globale de 15,6 mois et la durée moyenne de réponse de 7,8 mois. Les résultats obtenus sont très encourageants car beaucoup des patients inclus dans cette étude avaient un MM résistant au bortézomib et aux immunomodulateurs.

Les EI observés étaient gérables et transitoires. On a observé principalement une asthénie, des nausées, des thrombocytopénies et des anémies. Il a été également montré que le carfilzomib pourrait être utilisé chez les patients ayant des anomalies cytogénétiques défavorables ou une insuffisance rénale. Le carfilzomib est donc un candidat très intéressant dans le traitement du MM en rechute et ayant un pronostic défavorable. Le potentiel du carfilzomib a été testé ensuite en association avec d'autres molécules et à des stades plus précoces. (55)

L'essai ASPIRE est une étude de phase III qui a comparé un traitement par lénalidomide et dexaméthasone à faible dose à un traitement par carfilzomib, associé au lénalidomide et à la dexaméthasone. Sept cent quatre-vingt-douze patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu :

- soit du carfilzomib (groupe carfilzomib) en perfusion IV à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> (dose initiale) puis 27 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 par cycle de 28 jours durant les 12 premiers cycles, puis les jours 1, 2, 15 et 16 jusqu'au 18<sup>ème</sup> cycle. Le lénalidomide était administré par voie orale à la dose de 25 mg les jours 1 à 21 de chaque cycle et la dexaméthasone à la dose de 40 mg les jours 1, 8, 15 et 22.
- soit du lénalidomide (groupe standard) par voie orale à la dose de 25 mg/jour les jours 1 à 21 par cycle de 28 jours ainsi que de la dexaméthasone à 40 mg/jour les jours 1, 8, 15 et 22.

Les patients des deux groupes ne recevaient plus que du lénalidomide et de la Ddexaméthasone après le 18<sup>ème</sup> cycle, jusqu'à progression de la maladie. La SSP de 26,3 mois dans le groupe carfilzomib a été significativement plus longue que celle dans le groupe standard (17,6 mois,  $p = 0,0001$ ). Le taux de réponses globales était également supérieur dans le groupe carfilzomib avec 87,1 % de réponse contre 66,7 % de réponse pour le groupe standard ( $p < 0,001$ ). La survie globale à 24 mois a été de 73,3 % dans le groupe carfilzomib contre 65 % dans le groupe standard ( $p < 0,001$ ). Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été signalés chez 83,7 % des patients du bras expérimental, et 80,7 % des patients du bras standard. De même, respectivement 15,3 % et 17,7 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Sur le plan de la tolérance, l'incidence des neuropathies périphériques sous carfilzomib reste faible (17,1 % vs 17 %). Les résultats ont été résumés dans le tableau 10. Les patients du bras expérimental ont même signalé une qualité de vie plus saine.

	Groupe standard	Groupe Carfilzomib	p-value
<b>SSP</b>	17,6 mois	26,3 mois	$p = 0,0001$
<b>Réponse Globale</b>	66,7 %	87,1 %	$p < 0,001$
<b>Survie Globale (à 2 ans)</b>	65 %	73,3 %	$p < 0,001$
<b>EI de grade 3 ou plus</b>	80,7 % (dont 17 % de neuropathie périphérique)	83,7 % (dont 17,1 % de neuropathie périphérique)	

**Tableau 12 : résultat de l'étude Carfilzomib vs Lénalidomide**

Chez les patients atteints de MM récidivant, l'addition de carfilzomib au lénalidomide et à la dexaméthasone a entraîné une amélioration importante de la SSP lors de l'analyse mais aussi un profil bénéfice/risque favorable. Les résultats de cette étude montrent l'intérêt d'utiliser des combinaisons de trois classes thérapeutiques dans le traitement du MM récidivant associant un IP, à un agent immunomodulateur et un corticoïde. (56)

L'étude de phase III ENDEAVOR a comparé, chez des patients atteints d'un MM en rechute après trois lignes de traitement, un traitement par bortézomib et dexaméthasone (BD) à un traitement par carfilzomib et dexaméthasone (CD). Dans cette étude, 929 patients ont été randomisés :

- soit dans le groupe CD, où ils ont reçu du carfilzomib à 20 mg/m<sup>2</sup> (dose initiale) puis 56 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 par cycle de 28 jours et la dexaméthasone à 20 mg/jour les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 et 23 du cycle.
- soit dans le groupe BD, où ils ont reçu le bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 par cycle de 21 jours et la dexaméthasone à 20 mg/jour les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle.

La SSP a été significativement plus longue dans le groupe CD (18,7 mois vs 9,4 mois pour le groupe BD,  $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse global était également supérieur avec 77 % pour le groupe CD contre 63 % pour le groupe BD ( $p < 0,0001$ ). De plus, le nombre de neuropathies périphériques (EI fréquent avec le bortézomib) a été supérieur dans le groupe BD par rapport au groupe CD (32 % vs 6 %,  $p < 0,0001$ ). Le tableau 11 résume ces résultats. Les EI les plus fréquents dans le groupe CD ont été l'anémie (14 % vs 10 %), l'hypertension (9% vs 3 %), la thrombocytopénie (8 % vs 9 %) et la pneumonie (7 % vs 8 %).

Cette étude est la première à avoir comparé deux IP, permettant de montrer l'efficacité du carfilzomib, inhibiteur irréversible par rapport au bortézomib. Elle a permis de montrer la meilleure tolérance du carfilzomib en ce qui concerne la neuropathie périphérique, EI fréquent avec le bortézomib. Le carfilzomib associé à la dexaméthasone peut être une option thérapeutique chez les patients en rechute ou réfractaire. (57)

Groupe BD	Groupe CD	p-value
-----------	-----------	---------

<b>SSP</b>	9,4 mois	18,7 mois	p < 0,0001
<b>Taux de réponse global</b>	63 %	77 %	p < 0,0001
<b>Taux de neuropathie périphérique</b>	32 %	6 %	p < 0,0001

**Tableau 13 : Résultat de l'étude ENDEAVOR**

Ces deux études ont montré une sur-incidence d'événements cardiaques et pulmonaires, pour la plupart réversibles et restant peu fréquents, mais ils doivent inciter la prudence chez les patients âgés ou à risque. La raison de ces toxicités reste mal expliquée. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec cette molécule sont l'anémie, la fatigue, les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées), la thrombopénie et la dyspnée.

Le carfilzomib (Kyprolis®) est indiqué, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du MM chez les patients en rechute. Il s'administre en perfusion IV de 10 minutes, pendant 2 jours toutes les semaines pendant trois semaines, en suivant des cycles de 28 jours. La dose recommandée de carfilzomib est de 27 mg/m<sup>2</sup>, avec une dose initiale de 20 mg/m<sup>2</sup> les deux premiers jours de traitement pour surveiller la tolérance. Le schéma d'administration est présenté dans la figure 7. La dexaméthasone est administrée une fois par semaine à la dose de 40 mg/j et le lénalidomide à la dose de 25 mg/j tous les jours, 3 semaines sur 4.

	Cycle 1										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> ) :	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 2 à 12										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> ) :	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 13 et suivants										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m <sup>2</sup> ) :	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-

**Figure 10 : Schéma d'administration du Carfilzomib (58)**

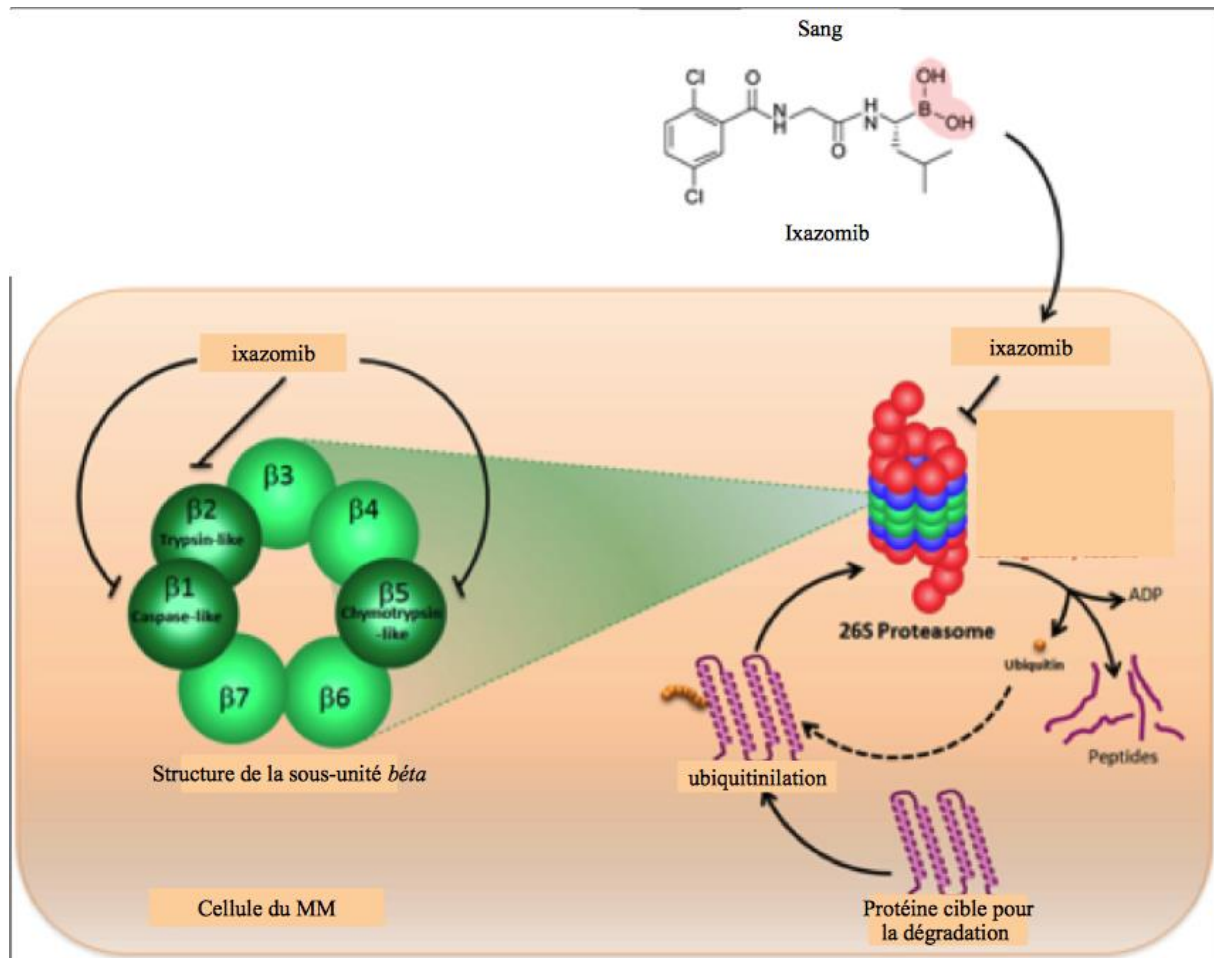
Une prophylaxie antivirale doit être conseillé pendant le traitement par Carfilzomib afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona (VZV).

Il n'y a pas d'ajustement posologique nécessaire du Carfilzomib chez les patients insuffisants rénaux. (58)

- **L'Ixazomib**

L'ixazomib (NINLARO®) est un nouvel arrivant dans la classe des IP, utilisé par voie orale. Sa demi-vie d'action est plus courte que le bortézomib.

L'ixazomib inhibe, de façon réversible, la sous-unité chymotrypsine et plus particulièrement la sous-unité  $\beta 5$  chymotrypsine. A plus forte concentration l'ixazomib peut inhiber d'autres sites catalytiques de la sous-unité 20S du protéasome.



**Figure 11 : Site d'action et mécanisme d'action de l'Ixazomib :** pour être actif, l'ixazomib doit être hydrolysé. Il agit au niveau de la sous-unité  $\beta 5$  du protéasome. (59)

L'action pro-apoptotique de l'ixazomib utilise plusieurs voies avec l'activation de la caspase 8 et de la caspase 9 ainsi que l'utilisation de la voie P53. Des études ont également montré que l'ixazomib induit l'expression importante du gène MiR33b qui bloque l'activation d'un proto-oncogène. Ce blocage induit l'apoptose des cellules tumorales, ainsi qu'une sensibilité accrue des cellules du MM à l'Ixazomib. (59)

Soixante patients atteints de MM récidivant et/ou réfractaire ont été inclus dans un essai de phase I afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de l'ixazomib oral administré chaque semaine pendant 3 à 4 semaines. Lors de la détermination de la DMT, les patients ont été partagés en 4 cohortes différentes en fonction du statut récidivant/réfractaire et de l'exposition antérieure au bortézomib et au carfilzomib. Tout d'abord, 32 patients ont réalisé une phase d'escalade des doses, puis 28 autres patients ont été inclus dans ces cohortes. Le médicament a été bien toléré, les EI n'ont pas nécessité d'arrêt chez la majorité des patients. Les EI observés sont surtout d'origine gastro-intestinale et cutanée. Il a été montré également un risque réduit de développer une neuropathie périphérique avec l'ixazomib. La DMT déterminée a été de 2,97 mg/m<sup>2</sup>. De plus 18 % des patients ont obtenus une réponse partielle au traitement. Cette étude de phase I a permis l'identification de la DMT de l'ixazomib hebdomadaire en monothérapie, dans le cadre du MM récidivant / réfractaire et a fourni des données préliminaires sur la sécurité et la tolérance de l'ixazomib oral dans cette population de patients. La facilité de l'administration orale et le calendrier hebdomadaire offrent une approche potentielle pratique pour la thérapie du MM. (60)

Une étude ouverte, randomisée de phase II a évalué la sécurité, la tolérance et l'efficacité de deux doses différentes d'ixazomib, 4 mg ou 5,5 mg, administrés chaque semaine avec de la dexaméthasone chez des patients présentant un MM récidivant non traités par un IP. Les patients ont reçu de l'ixazomib (4 mg ou 5,5 mg suivant la randomisation) les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours ainsi que de la dexaméthasone à une dose de 20 mg par voie orale les jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16 du cycle. En fonction de la toxicité observée, des réductions de doses étaient autorisées. Une prophylaxie antiémétique a été recommandée avant chaque dose d'ixazomib, et l'utilisation de topique a été autorisée afin de traiter les éruptions cutanées.

L'étude a inclus 71 patients, 43 % ont obtenu une réponse partielle confirmée (31 % pour les patients recevant 4 mg d'Ixazomib et 54 % pour ceux recevant 5,5 mg). Les patients ont reçu une médiane de 7 cycles de traitement pendant l'essai. Les diminutions de doses ont été plus fréquentes chez les patients recevant 5,5 mg d'ixazomib (43 % vs 17 % pour les patients recevant 4 mg). Des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au médicament ont été observés pour 26 % des patients dans le groupe à 4 mg et chez 54% patients dans le groupe à 5,5 mg. Les EI les plus fréquents incluaient la fatigue, la neutropénie, la thrombopénie et la diarrhée. Des neuropathies périphériques ont été observées chez 43 patients dont 2 de grade 3 (les patients recevaient la dose de 5,5 mg d'ixazomib).



L'ixazomib en association avec la dexaméthasone est une association potentielle dans le traitement du MM récidivant, avec un profil de toxicité raisonnable. L'avantage de la voie orale et de la prise hebdomadaire peut améliorer le confort des patients notamment les patients âgés et polymédiqués. La dose de 5,5 mg d'ixazomib serait une dose intéressante bien que la toxicité soit plus élevée qu'avec la dose de 4 mg. Cette association a donc été étudiée en comparaison à des schémas de traitement existant lors d'études de phase III. (61)

L'essai TOURMALINE-1 a permis d'obtenir l'approbation de la FDA en Novembre 2015. Cet essai de phase III a étudié une population atteinte de MM en rechute après 1 à 3 lignes de traitements comportant des IP ou des immunomodulateurs, et non réfractaire à ces agents. L'étude a comparé un traitement par lénalidomide et dexaméthasone (selon le schéma habituel) associé à l'ixazomib (LDI), à un traitement par lénalidomide, dexaméthasone associés à un placebo (LD). Plus de 700 patients ont été randomisés. L'objectif principal était de déterminer si l'association de l'ixazomib au traitement standard lénalidomide et dexaméthasone, permettait de retarder la progression de la maladie chez des patients atteints de MM, en comparaison au seul traitement lénalidomide et dexaméthasone.

La trithérapie a permis une amélioration significative d'environ 40 % de la SSP par rapport à la bithérapie (20,6 mois vs 14,7 mois,  $p = 0,01$ ). Cette amélioration a été retrouvée également chez les patients ayant un mauvais pronostic. Le taux de réponse observé pour la trithérapie est de 78,3 % contre 71,5 % pour la bithérapie ( $p = 0,04$ , non significatif). La trithérapie entraîne donc une augmentation de la SSP avec un taux de réponse global similaire, l'ixazomib améliorerait donc la SSP, même chez les patients ayant un mauvais pronostic. Les résultats sont indiqués dans le tableau 12.

En termes d'EI, il a été observé des thrombocytopénies de grade 3 et 4 plus fréquente dans le groupe ixazomib (12 % de grade 3 et 7 % de grade 4 vs 5 % et 4 % respectivement). Cette EI n'a entraîné l'arrêt du traitement que dans 1 % des cas dans les deux groupes. Les autres EI fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux et des troubles cutanés (36 % pour la trithérapie vs 23 % pour la bithérapie). Les troubles gastro-intestinaux diminuent après 3 mois de traitement. Les troubles cutanés apparaissent principalement dans les 3 premiers mois de traitements et pour 21 % des patients ont été résolus sans intervention. La neuropathie périphérique a été observée chez 27 % des patients traités par la trithérapie contre 22 % dans le groupe traité par la bithérapie. Il n'y a pas eu de différence significative de la qualité de vie des patients entre les deux groupes.

	<b>LD</b>	<b>LDI</b>	<b>p-value</b>
<b>SSP</b>	14,7 mois	20,6 mois	p = 0,01
<b>Taux de réponse</b>	71,5 %	78,3 %	Non significatif
<b>Effets indésirables</b>	Thrombocytopénies : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 % de grade 3</li> <li>– 4 % de grade 4</li> </ul> Troubles cutanés : 23 % Neuropathie périphérique : 27 %	Thrombocytopénies : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 12 % de grade 3</li> <li>– 7 % de grade 4</li> </ul> Troubles cutanés : 23 % Neuropathies périphériques : 22 %	

**Tableau 14 : Résultat de l'étude Tourmaline 1 : LD vs LDI**

Cette étude montre une amélioration de la SSP avec l'association ixazomib-dexaméthasone-lénalidomide, un profil d'EI acceptable et un maintien de la qualité de vie des patients. Ce schéma a donc été approuvé et ajouté dans l'arsenal thérapeutique. (62)

L'ixazomib (Ninlaro®) est indiqué dans le traitement du MM, associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, chez des patients ayant déjà reçu une ligne de traitement. Il existe en trois dosages : 2,3 mg, 3 mg et 4 mg. Il est présenté sous forme de gélules.

L'ixazomib est recommandé à une dose de 4 mg une fois par semaine les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Le lénalidomide est prescrit les jours 1 à 21 du cycle et la dexaméthasone les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle. Le schéma d'administration est indiqué dans la figure 9. L'ixazomib doit être pris à jeun 1 h avant ou 2 h après un repas. La gélule ne doit pas être ouverte ou écrasée.

<b>Cycle de 28 jours (un cycle de 4 semaines)</b>								
	<b>Semaine 1</b>		<b>Semaine 2</b>		<b>Semaine 3</b>		<b>Semaine 4</b>	
	Jour 1	Jours 2 à 7	Jour 8	Jours 9 à 14	Jour 15	Jours 16 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
<b>NINLARO</b>	✓		✓		✓			
<b>Lénalidomide</b>	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour		
<b>Dexaméthasone</b>	✓		✓		✓		✓	

✓ Prise du médicament

**Figure 12 : Schéma d'administration de l'ixazomib (63)**

Le principal EI de l'ixazomib est la thrombocytopénie entraînant une surveillance plaquettaire lors du traitement. On peut observer également des troubles gastro-intestinaux, des troubles cutanés qui sont réversible dans la plupart des cas. Comme pour les autres IP des neuropathies périphériques peuvent survenir mais de façon moins importante que pour le bortézomib.

Il n'est pas recommandé d'associer l'ixazomib à un inducteur enzymatique du CYP 3A4, cette association pouvant entraîner une diminution de l'efficacité de l'ixazomib. (63)

## **12. Les Anticorps Monoclonaux : le daratumumab et l'élotuzumab**

### **a. Le daratumumab**

Le daratumumab (DARZALEX®) est un anticorps (Ac) monoclonal humain de type IgG1k ciblant la protéine CD38. Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire présente sur la surface des plasmocytes, des cellules NK mais surtout en grande quantité à la surface des plasmocytes tumoraux. La protéine CD38 joue un rôle dans l'adhésion médiée par des récepteurs, la signalisation et l'activité enzymatique. Le daratumumab agit par plusieurs mécanismes. Il agit directement sur les plasmocytes tumoraux en induisant leur apoptose, il induit également la lyse des cellules CD 38+ par cytotoxicité dépendante du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps. Cela a été montré grâce à un test de phagocytose par cytométrie en flux. Cette phagocytose a été mise en évidence dans des modèles de souris mais également chez des patients atteints de MM. Elle contribuerait à l'action antitumorale du daratumumab. Le daratumumab agit aussi sur le microenvironnement, en diminuant la production de molécules immunosuppressives grâce à l'inhibition de l'activité enzymatique du CD38 sur les plasmocytes tumoraux. Il va aussi inhiber les cellules Treg pour diminuer le blocage des cellules cytotoxique contre les cellules du MM.

Le Daratumumab est le premier Ac monoclonal ayant montré, en monothérapie, une activité dans le MM. Les premiers résultats d'une étude de phase I/II, en escalade de dose (0,005 à 24

mg/kg), montraient une efficacité chez des malades en rechute ou réfractaires, même aux doses les plus faibles.

Une étude de phase I/II a été réalisée chez des patients ayant un MM réfractaire ou en rechute après deux lignes ou plus de traitements. Cette étude ouverte a été séparée en deux parties, la première est une étude d'escalade de dose afin de déterminer la DMT, la deuxième est une phase d'expansion afin de tester l'efficacité et la sécurité du daratumumab. Dans la première phase les patients ont testé des doses allant de 0,005 à 24 mg/kg de daratumumab. Dans la deuxième phase, d'autres patients ont été inclus, dans les groupes recevant la DMT. Après la première phase, deux doses ont été retenues pour la deuxième phase : 8 mg/kg et 16 mg/kg. Le taux de réponse globale dans le groupe 16 mg/kg a été de 36 % et 10 % dans le groupe 8 mg/kg. La réponse au daratumumab serait donc meilleure avec la dose de 16 mg/kg. De plus dans ce groupe le temps de réponse a été de 0,9 mois, et la SSP de 5,6 mois (2,4 mois dans le groupe 8 mg/kg).

Le principal EI observé était des réactions liées à la perfusion chez 71 % des patients mais il a été montré qu'il pourrait être lié au débit de perfusion. Ces réactions étaient principalement de grade 1 et 2. Les autres EI étaient surtout de la fatigue, et des syndromes grippaux. L'EI hématologique le plus fréquent était la neutropénie. Des EI de grades 3 et 4 ont été décrits chez 40 % des patients dans le groupe 8 mg/kg et 33 % dans le groupe 16 mg/kg. Ces EI étaient principalement des infections comme des pneumonies. La DMT retenue a donc été de 16 mg/kg.

Le daratumumab a donc montré une efficacité chez les patients avec un MM réfractaires ayant déjà reçu de nombreuses lignes de traitements. Le daratumumab va donc jouer un rôle important dans le nouvel arsenal thérapeutique du MM. (64)

L'étude SIRIUS est une étude multicentrique, de phase II réalisée au Canada, en Espagne, et aux USA. Elle concernait 106 patients de plus de 18 ans ayant un MM et ayant déjà reçu trois lignes de traitement (dont un IP et un immunomodulateur). Ces patients ont été répartis au hasard dans le groupe de 8 mg/kg ou de 16 mg/kg. Ils avaient reçu une médiane de cinq lignes de traitements antérieurs, 80% avaient déjà reçu une autogreffe de CSH, 95% étaient réfractaires aux IP les plus récents et aux médicaments immunomodulateurs utilisés et 97 % étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement.

Le temps moyen pour la première réponse au traitement était de 1 mois. La durée médiane de la réponse était de 4 à 7 mois et la SSP était de 3 à 7 mois. Il a été montré que la résistance à une

molécule antérieure, n'a pas d'effet sur l'activité du daratumumab du fait de son mécanisme d'action différent des autres classes thérapeutiques déjà connues dans le MM. Le taux de réponse globale a été de l'ordre de 30 %, comprenant donc des réponses complètes et de très bonnes réponses partielles. La dose retenue suite à cette étude, a été de 16 mg/kg avec des perfusions hebdomadaires pour les deux premiers mois, s'espaçant ensuite tous les 15 jours pour les 4 mois suivants, puis tous les mois. La tolérance est restée très bonne. La plupart des événements indésirables rapportés ont été des réactions cutanées liées à la perfusion, et pour la plupart lors de la première administration. Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt du traitement. La fatigue et l'anémie ont été les deux effets secondaires majeurs. (65)

Une courte corticothérapie est recommandée le jour de la perfusion et les 2 jours suivants. Du fait de la possibilité de bronchospasmes, un traitement à effet bronchodilatateur type Montelukast® est aussi recommandé chez les patients présentant une bronchopathie obstructive.

Le daratumumab en monothérapie a montré une efficacité encourageante chez les patients hautement prétraités et réfractaires atteints de MM, avec un profil de sécurité favorable dans cette population.

Dans un essai de phase III, 539 patients déjà traités antérieurement par une ou plusieurs lignes de traitement ont été randomisés entre un bras standard comprenant le lénalidomide et la dexaméthasone, et un bras expérimental comprenant le daratumumab associé au lénalidomide et à la dexaméthasone.

Les résultats ont été regroupés dans le tableau 14. La survie médiane a été de 13,5 mois, le taux de progression a été de 19 % pour le groupe daratumumab contre 41 % pour le groupe standard ( $p < 0,001$ ). Le taux de SSP à 12 mois était de 83,2 % concernant le bras daratumumab et de 60,1 % pour le lénalidomide ( $p < 0,001$ ). Le taux de RG est, quant à lui de 92,9 % vs 76,4 % dans le groupe standard ( $p < 0,001$ ) avec un taux de très bonne réponse globale (75,8 % vs 44,2 %,  $p < 0,001$ ) et de réponse complète (43,1 % vs 19,2 %,  $p < 0,001$ ) significativement supérieurs.

Les effets indésirables hématologiques de grades 3 ou 4 les plus souvent rencontrés étaient la neutropénie (51,9 % vs 37 % dans le groupe lénalidomide), la thrombopénie (12,7 % vs 13,5%) et l'anémie (12,4 % vs 19,6 %), ces deux derniers étant non-significatifs. En ce qui concerne les EI non

hématologiques, on a observé surtout des diarrhées, de la fatigue, des nausées, et de la dyspnée. Enfin, le taux d'infection était supérieur dans le groupe daratumumab (28,3 % vs 22,8 %), la pneumonie étant la plus commune.

Le daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone montre une survie à long terme plus importante que l'association lénalidomide et dexaméthasone chez les patients en rechute de MM ou atteints d'un MM réfractaire. Le daratumumab entraîne cependant une neutropénie plus conséquentes, contrairement à la thérapie de contrôle. Le bénéfice du daratumumab dans le traitement du MM est significatif et constant chez tous les patients. (66)

	Groupe standard (Lénalidomide)	Groupe Daratumumab	p-value
<b>SSP à 12 mois</b>	60,1 %	83,2 %	P < 0,001
<b>Taux de réponse globale</b>	76,4 % (dont 44,2 % de très bonne réponse et 19,2 % de réponse complète)	92,9 % (dont 75,8 % de très bonne réponse et 43,1 % de réponse complète)	p < 0,001
<b>EI hématologiques</b>	Neutropénie : 37 %	Neutropénie : 51,9 %	
	Thrombopénie : 13,5 %	Thrombopénie : 12,7 %	
	Anémie : 19,6 %	Anémie : 12,4 %	
<b>EI non hématologiques</b>	Infection : 22,8 %	Infection : 28,3 %	

**Tableau 15 : Résultat de l'étude lénalidomide vs daratumumab**

Le daratumumab a également montré dans d'autres études une activité aussi efficace en monothérapie chez les patients pré-traités pour le MM, que chez les patients nouvellement diagnostiqués, lorsqu'il est associé au bortézomib.

Dans une autre étude de phase III, 498 patients atteints d'un MM en rechute ou réfractaire ont été inclus et randomisés. Le groupe contrôle (bras standard) était traité par bortézomib associé à la dexaméthasone. Le groupe à l'essai (bras expérimental) était traité par l'association daratumumab, bortézomib et dexaméthasone.

Dans cet essai, les résultats (résumés dans le tableau 15) ont montré un bénéfice important du daratumumab comme dans l'étude précédente. La SSP à 12 mois était de 60,7 % dans le groupe daratumumab comparativement à 26,9 % dans le groupe témoin (p < 0,001). Le taux de réponse globale était plus important dans le groupe daratumumab (82,9 % vs 63,2 %, p < 0,001). Les taux

étaient également plus élevés dans le groupe daratumumab que dans le groupe témoin en ce qui concerne les très bonnes réponses partielles (59,2 % vs 29,1 %,  $p < 0,001$ ) et les réponses complètes (19,2 % vs 9,0 %,  $p = 0,001$ ).

Les EI rencontrés étaient similaires à l'étude précédente, avec des thrombopénies (45,3 % vs 32,9 %,  $p < 0,001$ ), des anémies (14,4 % vs 16 %,  $p < 0,001$ ), des neutropénies (12,8 % vs 4,2 %,  $p < 0,001$ ). Malgré ces EI, le bénéfice du daratumumab est bien supérieur à la thérapie standard. Il devient donc le premier anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du MM. Le Daratumumab a obtenu l'AMM le 20 mai 2016. (67)

	Groupe BD	Groupe Daratumumab + BD	p-value
<b>SSP à 12 mois</b>	26,9 %	60,7 %	$p < 0,001$
<b>Taux de réponse globale</b>	63,2 %	82,9 %	$p < 0,001$

**Tableau 16 : Résultat de l'étude BD vs daratumumab + BD**

Le daratumumab (Darzalex<sup>®</sup>) est indiqué en monothérapie chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu un IP et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé. Il est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et ne pouvant recevoir une autogreffe de CSH. Il est également indiqué, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortézomib associé à la dexaméthasone, dans le traitement du MM en rechute après au moins un traitement antérieur.

La dose recommandée de Darzalex<sup>®</sup> est de 16 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse selon un calendrier spécifique.

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %), la perfusion de Darzalex<sup>®</sup> doit être administrée par voie intraveineuse en respectant le débit de perfusion initial adéquat. Une augmentation progressive du débit de perfusion ne doit être envisagée que si la perfusion précédente de daratumumab a été bien tolérée.

Une prémédication est administrée 1 heure avant le traitement pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion :

- un corticoïde par voie IV (100 mg de méthylprednisolone, ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée)
- un antipyrétique par voie orale (650 à 1000 mg de paracétamol)
- un antihistaminique par voie orale ou IV (25 à 50 mg de diphenhydramine ou équivalent)

Lors des deux jours suivant la perfusion, un corticoïde par voie orale est administré afin de prévenir le risque de réactions retardées à la perfusion. Des médicaments bronchodilatateurs de courtes ou longues durées d'action ainsi que des corticoïdes inhalés peuvent être prescrit chez les patients qui ont des antécédents de troubles pulmonaires obstructifs.

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée pour prévenir la réactivation du virus HSV/VZV.

En cas de réaction, quel qu'en soit le grade, il est primordial d'interrompre immédiatement la perfusion et de traiter les symptômes. Le daratumumab sera définitivement arrêté en cas de réaction de grade 4 avec atteinte du pronostic vital.

Si une dose prévue a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle sans traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux et hépatiques ainsi que chez les sujets âgés.

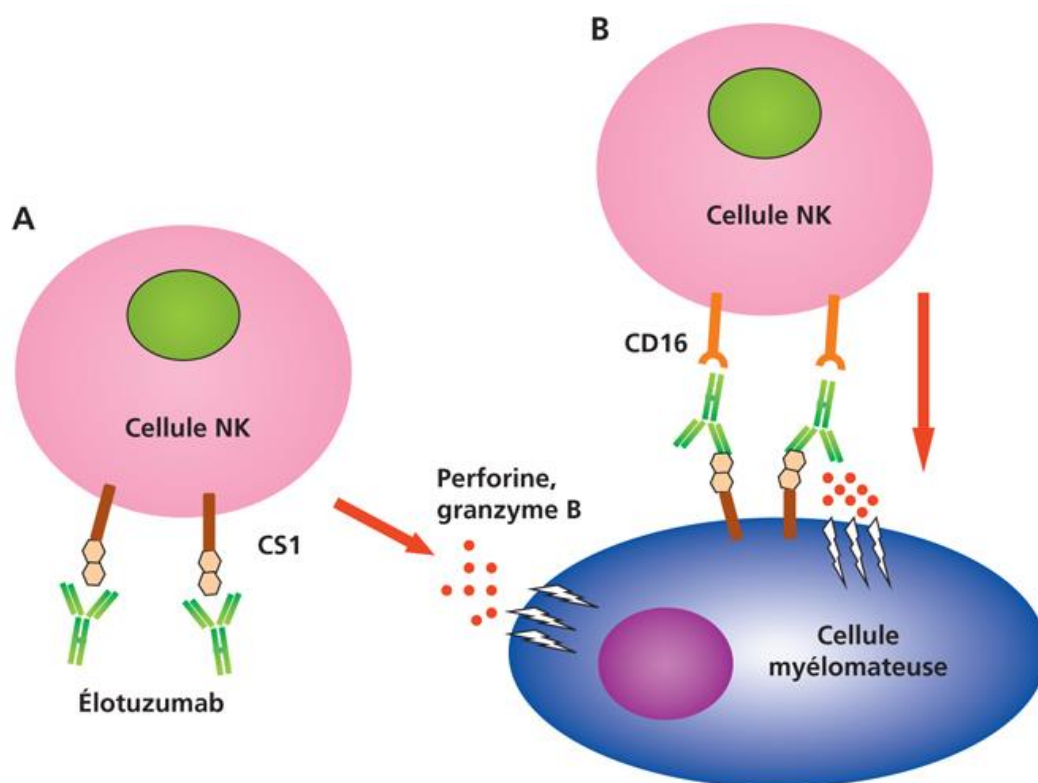
Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont les réactions au point d'injection, la fatigue, l'anémie, les nausées, la thrombopénie, les douleurs dorsales, la neutropénie, la toux, la rhinite allergique, la fièvre, la diarrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la dyspnée. La prise de Daratumumab entraîne également perturbation des recherches d'agglutinines irrégulières lors des tests sanguins. Le patient doit donc informer les laboratoires d'analyses médicales de la prise du Daratumumab. (68)



#### d. L'élotuzumab

L'élotuzumab (Empliciti®) est un Ac monoclonal humain de type IgG1 ciblant la protéine SLAMF 7 (également appelée CS 1). La protéine SLAMF 7 est présente chez tous les patients atteints de MM et est toujours présente même lors d'une rechute. Il a été montré aussi qu'elle n'était pas exprimée sur les CSH. (69)

La protéine SLAMF 7 est une glycoprotéine de surface qui est fortement exprimée sur la membrane des plasmocytes tumoraux. Elle est également présente sur les cellules NK, et les lymphocytes T CD8+. Il a été montré qu'elle était surexprimée sur les cellules malignes. L'élotuzumab exerce son action d'une part en activant les cellules NK, stimulant alors leur capacité de cytotoxicité, et d'autre part, en se fixant sur les plasmocytes tumoraux, exerçant ainsi un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (illustré dans la figure 13). L'élotuzumab aurait aussi un effet direct en inhibant l'adhésion des cellules tumorales avec les cellules stromales.



**Figure 13 : Mécanisme d'action de l'élotuzumab :** l'élotuzumab agit sur les cellules NK, induisant au final une libération d'enzymes cytotoxique. Il se fixe également sur les cellules malignes pour permettre le rapprochement avec les cellules NK grâce au récepteur CD16 (70)

Tout d'abord, une étude de phase I a été réalisée pour déterminer la DMT de l'élotuzumab chez des patients atteints de MM en rechute. Dans cette étude, 6 doses d'élotuzumab ont été étudiées : 0,5 ; 2,5 ; 1,0 ; 2,5 ; 5,0 ; 10 et 20 mg/kg. Les patients ont reçu l'élotuzumab tous les 14 jours pendant 8 semaines. Dans un premier temps, 35 patients ont été inclus dans l'étude afin de réaliser une escalade de dose, puis 34 patients supplémentaires ont été inclus avec la dose retenue dans la première phase.

Lors de cette étude, 88,2 % des patients ont subi un EI. La plupart de ceux-ci étaient de grade 1 ou 2. Parmi ces EI, une bradycardie, des gênes thoraciques, des frissons, une hypersensibilité, de la fièvre de grade 1 ou 2 et une insuffisance rénale aigue de grade 3 ont été reliés à l'élotuzumab. Des réactions liées à la perfusion ont également été observées mais résolues avec une prémédication.

Au final, l'élotuzumab a été bien toléré à des doses suffisantes. Aux doses de 10 et 20 mg/kg, aucune DLT n'a été observée. Malgré cela, aucune réponse objective n'a été observée avec l'élotuzumab mais des études pré-cliniques ont montré une augmentation de l'effet de l'élotuzumab lorsqu'il est associé au lénalidomide ou au bortézomib. L'élotuzumab sera donc étudié en association avec ces traitements dans des études suivantes afin de montrer son efficacité. (71)

Un essai de phase II randomisé a comparé l'élotuzumab en association avec le bortézomib et la dexaméthasone à l'association bortézomib et dexaméthasone. Les patients ont reçu :

- L'élotuzumab à 10 mg/kg administré toutes les semaines les cycles 1 et 2 puis les jours 1 et 11 les cycles 3 à 8 et les jours 1 à 15 les cycles suivants (un cycle correspond à 21 jours jusqu'au cycle 8 puis à 28 jours) chez les patients du groupe expérimental
- Le bortézomib a été administré à la dose de 1,3 mg/m<sup>2</sup> les jours 1, 4, 8 et 11 du cycle jusqu'au 8<sup>ème</sup> cycle puis les jours 1, 8 et 15.
- La dexaméthasone était donnée tous les jours à 20 mg lorsque l'élotuzumab n'était pas administré et 8 mg les jours de perfusion de l'élotuzumab.

Dans cette étude, 150 patients ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes : le groupe élotuzumab et le groupe standard. La SSP observée dans l'étude a été de 9,7 mois dans le groupe élotuzumab (vs 6,9 mois pour le groupe standard,  $p = 0,09$ ). Les principaux EI observés dans le groupe élotuzumab étaient les infections et les thrombocytopénies. Les réactions à l'injection ont été contrôlées avec la prémédication.

L'association élotuzumab/bortézomib/dexaméthasone a montré, dans cette étude, une efficacité dans le traitement du MM. Cette efficacité a également été montrée dans les sous-groupes (chez les personnes âgées de plus de 75 ans, ou ayant plus de 2 lignes de traitements) mais ces résultats doivent être confirmés dans une étude avec plus de patients. L'association a été bien tolérée, elle pourrait donc être une nouvelle option thérapeutique. L'élotuzumab a également été étudié en association avec les immunomodulateurs avec la même efficacité. Des études de phase III ont donc été réalisées. (72)

L'étude ELOQUENT-2 de phase III randomisée a comparé l'association de L'élotuzumab au lénalidomide et la dexaméthasone (bras expérimental) au schéma standard lénalidomide et dexaméthasone (bras de contrôle). Le traitement a été administré jusqu'à progression de la maladie.

L'élotuzumab a été administré à la dose de 10 mg/kg, en perfusion hebdomadaire lors des deux premiers cycles, puis de façon bimensuelle lors des cycles ultérieurs. Six cents quarante-six patients en rechute après une à trois lignes de traitement ont été randomisés.

Le taux de réponse global final a été plus important dans le bras expérimental (79 % vs 66 % avec  $p < 0,001$ ). La SSP au bout de 24 mois était meilleure dans le groupe élotuzumab (19,4 mois vs 14,9 mois). Après un suivi médian de 24,5 mois, le taux de SSP à 1 an dans le groupe élotuzumab était de 68 %, contre 57 % dans le groupe témoin. À 2 ans, les taux étaient respectivement de 41 % et 27 %. La tolérance de l'élotuzumab a été excellente avec surtout des réactions à la première perfusion chez 10 % des patients (grade 1 et 2 principalement). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 dans les deux groupes étaient la lymphopénie, la neutropénie, la fatigue et la pneumonie.

En conclusion, les patients atteints de MM récidivant ou réfractaire qui ont reçu une combinaison d'élotuzumab, de lénalidomide et de dexaméthasone ont eu une diminution relative significative de 30 % du risque de progression de la maladie ou de décès. Ces résultats montrent l'efficacité de cette association. (73)

La combinaison élotuzumab, bortézomib et dexaméthasone donne également des résultats positifs mais moins probants, plaçant donc les agents immunomodulateurs en partenaires privilégiés de ce dernier. L'élotuzumab a obtenu son AMM européenne en 2016.

L'élotuzumab (Empliciti®) est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints de MM et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.

La dose recommandée d'élotuzumab est de 10 mg/kg en IV chaque semaine pendant les deux premiers cycles (un cycle dure 28 jours), puis toutes les deux semaines. Le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg par jour par voie orale les jours 1 à 21 du cycle. Il sera donné 2 heures après la perfusion les jours d'administration de l'élotuzumab. La dexaméthasone est administrée tous les jours à la dose de 40 mg par voie orale et 28 mg par voie orale les jours d'administration de l'élotuzumab. Ce schéma d'administration est présenté dans la figure 12.

Cycle	Cycles 1 & 2 (de 28 jours)				Cycles 3 et + (de 28 jours)			
Jour du Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22
Prémédication	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) par voie intraveineuse	10	10	10	10	10		10	
Lénalidomide (25 mg) par voie orale	Jours 1 à 21				Jours 1 à 21			
Dexaméthasone (mg) par voie orale	28	28	28	28	28	40	28	40
Jour du Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

**Figure 14 : Schéma d'administration de l'élotuzumab (74)**

Afin de prévenir les réactions liées à la perfusion une prémédication est donnée au patient 45 à 90 min avant la perfusion :

- dexaméthasone 8 mg en IV
- un antagoniste H1, la diphenhydramine à 25-50 mg par voie orale ou en IV par exemple
- un antagoniste H2, la ranitidine à 50 mg en IV ou 150 mg par voie orale par exemple

- du paracétamol : 650 à 1000 mg par voie orale

En cas de réaction à la perfusion de grade 2 ou plus, la perfusion doit être interrompue. Elle pourra être reprise à un débit de 0,5 mL/min après résolution de l'EI. Le débit pourra être augmenté toutes les 30 minutes.

Aucun n'ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les EI principaux observés avec l'élotuzumab sont les infections, des lymphopénies, une fatigue et des réactions à la perfusion. (74)

### **13. Les inhibiteurs de l'histone désacétylase : le panobinostat**

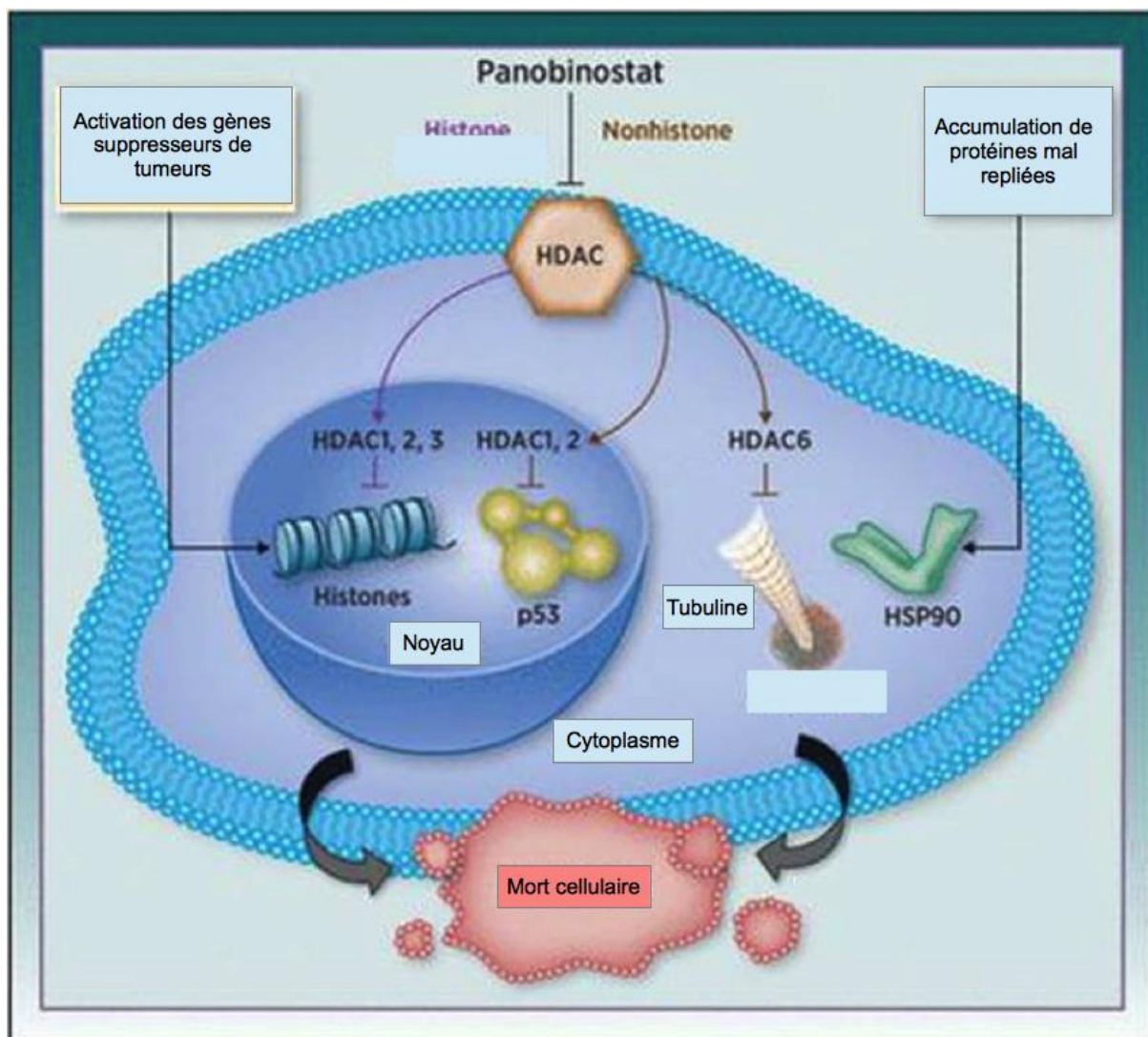
Le panobinostat est le premier médicament d'une nouvelle classe d'antinéoplasiques, les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC).

Les histones désacétylases (HDAC) sont impliquées dans l'activation et la désactivation des gènes cellulaires. Elles participent à l'acétylation de plus de mille protéines régulant ainsi de nombreuses fonctions de la cellule comme la réplication et la réparation de l'ADN, le remodelage de la chromatine, la progression du cycle cellulaire.

L'inhibition de ces enzymes provoque l'augmentation de l'acétylation des histones entraînant la modulation épigénétique de l'expression de certains gènes ainsi que l'inhibition du métabolisme des protéines. *In vitro*, le panobinostat a provoqué l'accumulation des histones acétylées et d'autres protéines, induisant un arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose de quelques cellules transformées.

Le panobinostat inhibe les HDACs de classe I, II et VI. L'inhibition des HDACs de classe I ciblant les histones du facteur de transcription P53 par exemple, permet de réactiver des gènes

suppresseurs de tumeurs qui sont réduits dans les cellules myélomateuses. Il a été montré que le panobinostat agit en synergie avec les inhibiteurs du protéasome. En effet, l'inhibition du protéasome entraîne une accumulation des protéines qui ne peuvent plus être dégradées. Cette accumulation entraîne l'activation d'une autre voie de dégradation qui n'utilise pas le protéasome. Les protéines vont former des agrégats qui sont transportés à des autophagosomes par les microtubules, pour être dégradés par les lysosomes. Afin que ce transport ait lieu, l'interaction de la tubuline avec l'HDAC de classe VI et la dynéine est indispensable. L'inhibition de l'HDAC de classe VI entraîne une hyperacétylation des microtubules et donc l'inefficacité de la voie de l'autophagosome. L'association de ces deux classes de médicaments entraîne une synergie dans la cytotoxicité. (75)



**Figure 15 : Mécanisme d'action du panobinostat : l'inhibition des histones désacétylases (HDAC) entraîne l'inhibition de la voie de l'autophagosome en bloquant les microtubules. Le blocage des**



*HDACs permet l'activation des gènes suppresseurs de tumeurs, ainsi que l'accumulation des HSP (Heat shock protein). Tous ces blocages induisent la mort cellulaire. (75)*

Une étude de phase I a été réalisée afin de déterminer la DMT et la DLT du panobinostat qui a été associé au bortézomib. L'étude comprend une phase d'escalade de dose et une phase d'expansion. Le panobinostat a été administré par voie orale trois fois par semaine, le bortézomib par voie IV deux fois par semaine les deux premières semaines du cycle (un cycle fait 28 jours). Les patients qui ont été inclus étaient atteints de MM réfractaire ou en rechute, sensible au bortézomib. Au total, 62 patients ont été inclus, 47 dans la phase d'escalade et 15 de plus dans la phase d'expansion.

Lors de la phase d'escalade de dose, aucune DLT n'a été observée dans les cohortes 1 à 3. Dans les cohortes suivantes de nombreuses DLT ont été observées. La DMT a donc été fixée à 20 mg de panobinostat et 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortézomib. Le schéma d'administration est de 2 semaines de traitement et une semaine de pause.

Les EI les plus fréquemment observés sont surtout hématologique avec des thrombocytopénies, des neutropénies, des anémies. On observe également des EI non hématologiques avec principalement des diarrhées, des nausées, de la fièvre et de la fatigue. Dans la phase d'expansion, des thrombocytopénies de grades 3 et 4 (66,7 %) ont été observées entraînant des transfusions de plaquettes dans 51,6 % des cas.

Au final, la DMT de 20 mg de panobinostat et 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortézomib avec un schéma de 2 semaines de traitement et une semaine de pause a été bien toléré dans la phase d'expansion. La pause permet de diminuer le nombre de thrombocytopénies qui entraînait un arrêt du traitement. La semaine sans traitement permet au taux de plaquette de remonter à des taux acceptables. En effet, la diminution des plaquettes liée au panobinostat est réversible rapidement en l'absence du médicament. De plus, la réponse au traitement de la majorité des patients traités dans la phase d'expansion, montrait une efficacité de cette association. Elle a donc été testée dans des études de phase II et III. (76)

L'étude de phase II PANORAMA 2, a étudié le panobinostat en association avec la dexaméthasone et le bortézomib chez des patients ayant un MM réfractaire au bortézomib. Les patients ont été traités en deux étapes, la première phase correspondant au schéma suivant pendant 8 cycles de trois semaines :

- panobinostat 20 mg par voie orale, trois fois par semaine, deux semaines sur trois
- bortézomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> en IV, deux fois par semaine deux semaines sur trois
- dexaméthasone 20 mg par voie orale, quatre fois par semaine (deux jours avant et après l'injection de bortézomib), deux semaines sur trois`

Les patients qui ont obtenu un bénéfice clinique lors de la première phase ont pu bénéficier de la deuxième phase qui suivait le schéma suivant sur six semaines :

- panobinostat à 20 mg par voie orale 3 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5
- bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> en IV, une fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5
- la dexaméthasone à 20 mg par voie orale, le même jour que le bortézomib et le jour suivant la perfusion du bortézomib.

Dans cette étude, 55 patients atteints de MM en rechute ou réfractaire comprenant le bortézomib ont été inclus dans la phase 1 ; 17 de ces patients ont obtenu une réponse suffisante pour aller en phase 2. Les résultats ont montré un taux de bénéfice clinique de 52, 7 % et un taux de réponse global à 34,5 %. La SSP médiane de ces patients a été de 5,4 mois.

Les EI les plus fréquents ont été la thrombocytopénie, la fatigue, les nausées et les diarrhées, ainsi que de l'anémie. Ces EI ont été observés chez plus de la moitié des patients inclus dans l'étude. Plus de 60 % de thrombocytopénies de grade 3 ou 4 a été notifiés. La thrombocytopénie a été réversible après l'arrêt temporaire du traitement et la transfusion plaquettaire.

L'association panobinostat/bortézomib/dexaméthasone a été bien tolérée avec une toxicité gérable n'entraînant pas d'arrêt de traitement. Cette association a donc été étudiée dans une étude de phase III afin de démontrer l'efficacité du panobinostat dans le traitement du MM en rechute. (77)

L'AMM du panobinostat a notamment été obtenue grâce à l'étude PANORAMA I. Il s'agit d'un essai clinique de phase III, randomisé et en double aveugle, comparant l'association du Panobinostat avec le bortézomib et la dexaméthasone (bras expérimental) au bras standard comprenant un placebo associé au bortézomib et à la dexaméthasone. Les patients inclus dans cette étude étaient atteints de MM en rechute ou réfractaire. Ils ont reçu dans un premier temps :



- du panobinostat (ou placebo) par voie orale à 20 mg trois fois par semaine, les deux premières semaines d'un cycle de trois semaines (1 cycle) pendant 8 cycles,
- du bortézomib en IV à 1,3 mg/m<sup>2</sup> deux fois par semaines associé à la dexaméthasone à 20 mg par voie orale le jour et le lendemain de la perfusion.

Dans un deuxième temps, les patients ont reçu le panobinostat à la même posologie et le bortézomib associé à la dexaméthasone une fois par semaine. Au total, 825 patients ont été inclus dans l'étude, dont 63 % avait déjà reçu un immunomodulateur, 25 % un IP et un immunomodulateur et 19 % plus de deux traitements comprenant un IP et un immunomodulateur. Les résultats obtenus en fonction des traitements antérieurs des patients sont recensés dans le tableau 15 :

	Sous-groupe	Bras expérimental	Bras standard	p-value ou Hazard ratio
<b>SSP</b>	Déjà traité par un imid	12,3 mois	7,4 mois	0,54
	Déjà traité par imid et bortézomib (bortz)	10,6 mois	5,8 mois	0,52
	Plus de 2 lignes antérieures	12,5 mois	4,7 mois	0,47
<b>Taux de très bonne réponse</b>	Déjà traité par un imid	28,6 %	12,9 %	p = 0,00004
	Déjà traité par imid et botz	22,3 %	9,1 %	p = 0,01243
	Plus de 2 lignes antérieures	21,9 %	8,1 %	p = 0,02296
<b>Taux de réponse globale</b>	Déjà traité par un imid	62 %	50 %	p = 0,00954
	Déjà traité par imid et botz	58,5 %	41,4 %	p = 0,01893
	Plus de 2 lignes antérieures	58,9 %	39,2 %	p = 0,01703

**Table 17 : Résultat de l'étude Panorama 1**

Ces résultats montrent que l'association panobinostat/bortézomib/dexaméthasone a une SSP, ainsi qu'un taux de réponse globale supérieure au groupe placebo dans tous les sous-groupes, avec une efficacité importante chez les patients ayant reçu plus de deux lignes de traitements. Les EI observés sont essentiellement des toxicités hématologiques comme des thrombocytopénies, des lymphopénies. On observe également des diarrhées et une fatigue.

Cette étude montre que le panobinostat est efficace chez les patients atteints de MM en rechute, surtout chez ceux ayant reçu plus de deux lignes de traitements dont un IP et un imid. Le panobinostat est donc une nouvelle alternative avec un nouveau mécanisme d'action dans le traitement du MM pour traiter les patients ayant des résistances aux thérapeutiques connues. (78)

Le panobinostat (Farydak®) est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement des patients atteint de MM ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement comprenant le bortézomib et un agent immunomodulateur.

La dose recommandée est de 20 mg/j par voie orale trois fois par semaine, deux semaines sur trois. Le traitement dure 8 cycles de 21 jours, et peut être prolongé de 8 cycles supplémentaire en cas de bénéfice clinique. Le schéma d'administration est montré dans la figure 14. Les gélules doivent être avalées entière avec de l'eau, sans être ouverte.

**Tableau 1 Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 1 à 8)**

Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1			4			8			11			Période de repos
Dexaméthasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Période de repos

**Tableau 2 Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 9 à 16)**

Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1						8						Période de repos
Dexaméthasone	1	2					8	9					Période de repos

**Figure 16 : Schéma d'administration du panobinostat (79)**

Au vu des études cliniques, une numération de la formule sanguine (NFS) doit être réalisée avant le début du traitement. Le taux plaquettaire doit être supérieur à  $100 \times 10^9 /L$ , le taux de neutrophiles supérieur à  $1,0 \times 10^9 /L$ . La NFS est ensuite réalisée avant chaque début de cycle et avant chaque perfusion de bortézomib. Un ECG doit également être réalisé avant le début du traitement et avant chaque début de cycle, le panobinostat pouvant augmenter l'espace QT.

Les doses de panobinostat ne sont pas modifiées en cas d'IR, mais elles seront réduites en cas d'IH. En effet, une augmentation des doses de panobinostat a été observée dans des études chez des patients IH.

Le panobinostat est métabolisé par le CYP 3A4. Les médicaments inhibiteurs et inducteurs enzymatiques peuvent donc interagir avec le panobinostat. En cas de traitement concomitant avec un inhibiteur enzymatique, la dose de panobinostat doit être réduite. De plus, il doit être conseillé au patient de ne pas consommer de pamplemousse ni de grenade connus comme être des inhibiteurs enzymatiques. Les inducteurs enzymatiques puissants doivent être évités chez les patients traités par panobinostat, ceux-ci pouvant diminuer fortement la dose panobinostat. Le panobinostat pouvant allonger l'espace QT, l'association avec des médicaments allongeant l'espace QT doit être évitée.

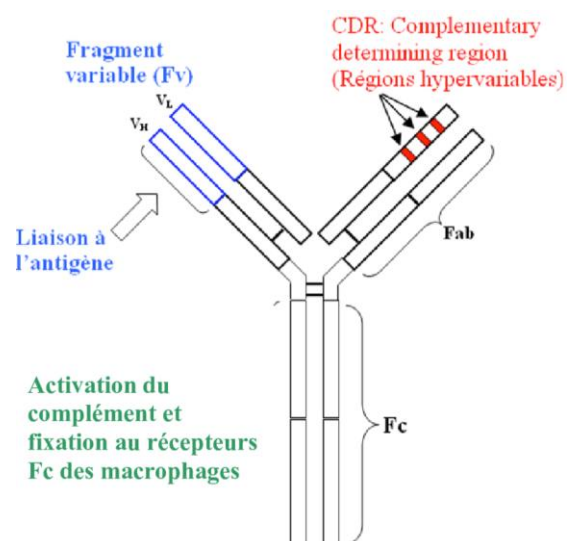
Les principaux EI non hématologiques fréquents sont la diarrhée, la fatigue, des nausées et des vomissements. Les principaux EI hématologiques fréquents sont la thrombopénie, l'anémie, la neutropénie et la lymphopénie. Un possible allongement de l'intervalle QT peut être observé. (79)

## **14. Les anticorps bispécifiques : l'anticorps anti-BCMA/CD3**

Les anticorps bispécifiques représentent une nouvelle approche dans le traitement des cancers. Ces anticorps sont déjà utilisés dans le traitement de la leucémie lymphoïde aigüe. Ainsi, le Blinatumomab cible le CD3 exprimés à la surface des lymphocytes T et le CD19 présent sur les cellules B. Il a été testé dans le traitement du MM, lors d'une étude pilote mais l'anticorps ne ciblait pas bien la cellule tumorale du MM. D'autres cibles ont donc été recherchées. (80)

L'utilisation des anticorps bispécifiques permet de recruter les cellules immunitaires par l'intermédiaire d'une IgG qui va reconnaître un antigène présent sur toutes les cellules malignes et un autre antigène spécifique des cellules T. Les cibles recherchées doivent être présentes sur les cellules malignes et non présentes sur les cellules saines. Elles doivent également être présentes en quantité suffisante et de façon constante sur les cellules malignes.

Un anticorps physiologique est constitué de deux types de chaînes, une chaîne lourde (H) et une chaîne légère (L). Ces chaînes polypeptidiques possèdent des régions constantes (Fc) et des régions variables (Fab). Les régions Fc ont pour rôle d'interagir avec les cellules porteuses de récepteurs Fc (FcR). Les régions Fab vont reconnaître l'antigène. Au sein de la région Fab, on trouve une région hypervariable appelée CDR qui sont les acides aminés qui vont fixer l'antigène. Chaque chaîne légère est fixée à une chaîne lourde par des ponts disulfures. Les deux chaînes lourdes sont également fixées entre elles. L'anticorps possède deux CDR présent sur les deux branches de l'anticorps, reconnaissant le même antigène.



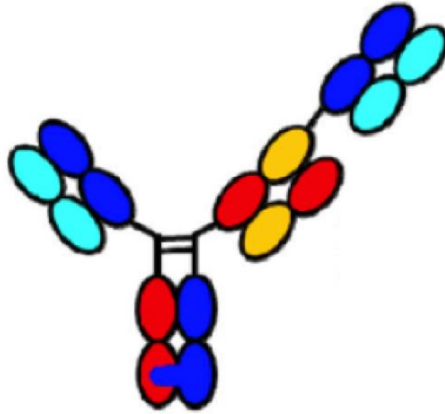
**Figure 17 : schéma d'une immunoglobuline (81)**

Lorsque l'anticorps rencontre l'antigène pour lequel il est spécifique, il se fixe dessus par ces régions Fab. L'anticorps, par sa région Fc, va engager une réponse immunitaire impliquant les cellules NK, les macrophages ou le complément afin de détruire la cible porteuse de l'antigène. Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique utilisent cette capacité.

Les anticorps bispécifiques ont été développés pour recruter un type de cellules plus efficace dans la lyse cellulaire, les lymphocytes T cytotoxiques. Les anticorps ont donc été modifiés afin qu'ils reconnaissent une molécule présente sur les lymphocytes T cytotoxiques et une molécule présente sur les cellules cancéreuses. L'anticorps bispécifique va donc reconnaître deux antigènes différents.

Le lymphocyte T comporte un TCR qui lui est propre ainsi que des molécules associées qui sont identiques à tous les lymphocytes T, telles le CD3. Quand le TCR est activé, le signal est transmis au CD3 qui va initier les voies de signalisation activant le lymphocyte T. Si un anticorps ciblant le CD3 s'y fixe, il peut activer le lymphocyte T en l'absence de l'activation du TCR. Cette cible a donc été utilisée dans le développement des anticorps bispécifiques. On parle d'anticorps bispécifiques ciblant les cellules T. Plusieurs modèles d'anticorps bispécifiques ont été développés ou sont en cours de développement, mais ils ont tous en commun d'avoir une région qui reconnaît un antigène présent sur les cellules cancéreuses et une région reconnaissant une molécule activant les lymphocytes T. (82)

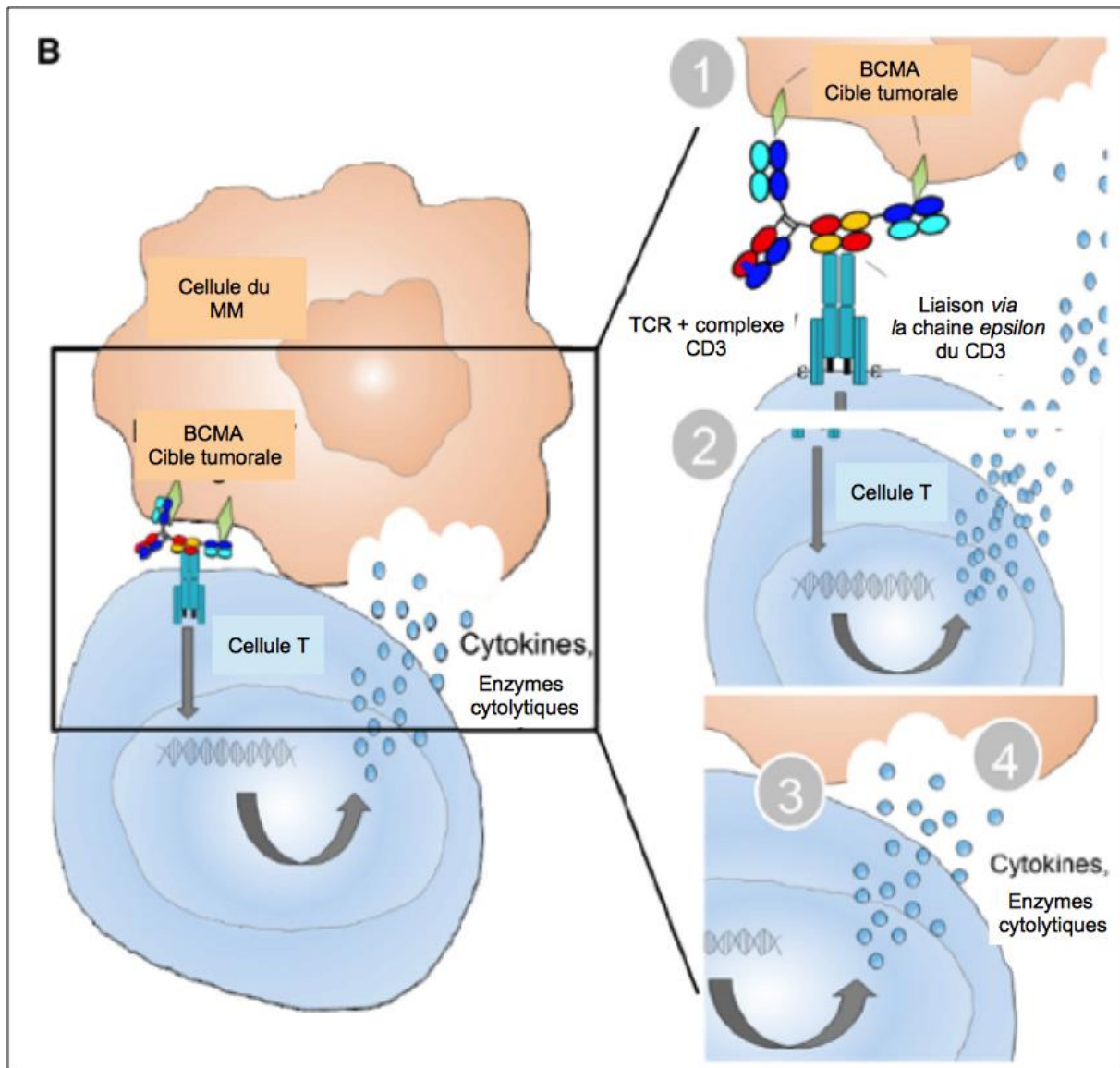
Un anticorps anti BCMA/CD3 (figure 18) a été développé dans le cadre du traitement du MM. C'est une IgG 1 asymétrique avec deux bras, bivalent pour le BCMA et monovalent pour le CD3. La cible BCMA a été retenue car elle est présente sur les cellules malignes de tous les patients atteints de MM et est essentielle à la survie des cellules tumorales dans la moelle osseuse. L'antigène BCMA est un récepteur de la superfamille des TNF, il possède comme ligand le facteur d'activation des cellules B, le BAFF, et un ligand induisant la prolifération (APRIL).



**Figure 18 : Schéma de l'anticorps bispécifique anti-BCMA/CD3 : région ciblant le BCMA en bleu et région ciblant CD3 en rouge et orange. (83)**

Le BCMA a été identifié dans toutes les cellules tumorales de patients atteints de MM étudiées, que le MM soit nouvellement diagnostiqué ou en rechute, et également chez les personnes ayant un MM très agressif. De plus, le BCMA est indispensable à la survie des plasmocytes de longue durée de vie dans la MO. La résistance par disparition de la cible est donc peu probable. Enfin, la densité du BCMA est significativement plus élevée sur les plasmocytes malins ou normaux que sur toutes les autres cellules de la MO normale. Le BCMA est absent des cellules précurseurs des plasmocytes y compris les cellules B naïves et mémoires.

L'action antitumorale se fait par la liaison simultanée de l'anticorps au lymphocyte T et à la cellule tumorale. Cette liaison entraîne le rapprochement de la cellule cancéreuse et du lymphocyte T. La liaison de l'anticorps active la capacité cytotoxique du lymphocyte par l'intermédiaire de voies de signalisation dépendante du CD3, entraînant la libération de cytokines et d'enzymes cytolytiques. Cette libération va conduire la cellule tumorale liée à l'anticorps à l'apoptose (illustré figure 19). Les cytokines libérées vont également recruter d'autres cellules immunitaires pour élargir la réponse immunitaire du patient contre les cellules du MM, et augmenter la prolifération des lymphocytes T. Cette réponse permet d'engager une destruction en série des cellules tumorales. (83)



**Figure 19 : Mécanisme d'action de l'anticorps bispécifique anti-BCMA/CD3 :** 1) l'antigène se fixe sur ses cibles BCMA et CD3, entraînant le rapprochement de la cellule tumorale et de la cellule T. 2) la cellule T est activée et les cytokines et enzymes cytolytiques sont synthétisées et libérées pour détruire la cellule tumorale 3) et 4). (83)

Des études précliniques ont été réalisées *in vitro* et *in vivo*. Des échantillons de MO de patients atteints de MM ont été collectés afin de tester l'efficacité de l'anticorps bispécifique anti-BCMA/CD3. Des concentrations croissantes de l'anticorps ont été mises en présence des échantillons. Il a été montré une augmentation significative de l'activation des cellules T et de la sécrétion de cytokines et de protéines cytolytiques par rapport aux échantillons test. L'anticorps a



induit la mort des cellules tumorales par l'intermédiaire des lymphocytes T chez 77 % des échantillons de patients ayant déjà été traités et chez 83 % des patients nouvellement diagnostiqués.

*In vivo* l'activité de l'anticorps anti-BCMA/CD3 a été testé sur des modèles de souris ayant reçu une xénogreffe de cellules tumorales humaines et chez un modèle de singe cynomolgus. Dans le modèle de souris, une dose d'anticorps de 0,5 mg/kg a été administrée une fois par semaine. Une diminution de la tumeur a été observée dès la deuxième injection chez six animaux sur neuf. Dans le modèle de singe, le BCMA est exprimé sur les cellules plasmiques comme chez l'homme mais chez le cynomolgus il est exprimé sur les cellules B du sang périphérique. Ce nombre élevé de cellules BCMA +, reflète l'état cellulaire des patients atteints de MM. Une injection unique a été faite. Ainsi 24 heures après, une diminution des cellules BCMA + a été observées. Une diminution des taux sérique d'IgG et d'IgM a également été observée montrant l'épuisement des plasmocytes induit par l'anticorps. On observe également une augmentation transitoire des cellules T CD8+ et des cellules T CD4+ montrant un recrutement de ces cellules par l'anticorps.

Dans le modèle *in vitro*, aucune toxicité sur les cellules du microenvironnement n'a été observée et une étude de toxicité chez le singe n'a montré aucun signe pathologique sur tous les organes. (83)

Les résultats des études précliniques sont très prometteurs et des études cliniques de phase I ont débuté. D'autres anticorps bispécifiques ciblant d'autres cibles que le BCMA ont montré des résultats lors d'études précliniques, comme GPRC5D ou FcRH5. (82)

## **15. La thérapie à base de cellules CAR T**

La thérapie à base de cellule CAR T est une nouvelle technique qui utilise la capacité de cytotoxicité des cellules T et la spécificité de leurs récepteurs antigéniques pour un antigène donné. Contrairement aux immunothérapies classiques, qui s'appuient sur un anticorps injecté aux patients pour recruter les cellules immunitaires du patient, dans la *Car T cell Therapy*, ce sont les cellules T du patient qui sont prélevées et modifiées. Cette technique a été utilisée avec succès dans le



traitement de la leucémie et dans le traitement du lymphome. Elle est donc actuellement étudiée pour le traitement du MM.

Une cellule CAR T est une cellule génétiquement modifiée pouvant exprimer une protéine de fusion, le récepteur d'antigène chimérique (CAR), possédant un domaine de reconnaissance d'antigène présent sur les cellules tumorales et des domaines de signalisation des cellules T. Contrairement au TCR, récepteur présent sur les lymphocytes T physiologiques, le récepteur CAR ne nécessite pas de HLA ni de peptide de l'antigène pour être reconnu. Le récepteur est donc actif quelque soit le profil HLA du patient. Les cibles des récepteurs CAR sont multiples et peuvent être des protéines mais également des structure glucidiques ou glycolipidiques. L'antigène sélectionné doit être exprimé seulement sur les cellules tumorales. Ces cellules CAR T vont pouvoir activer leur fonction cytotoxique sur les cellules du MM sans avoir à être activées par le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène. Elles seront activées par leur récepteur CAR. Elles ont la capacité d'identifier une cellule du MM, de s'y lier et de la détruire mais elles ont également la capacité de proliférer produisant un effet durable.

Le récepteur de la cellule CAR est composé :

- d'un domaine extracellulaire dérivé d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal,
- d'une partie intracellulaire composé d'un domaine CD3 permettant l'activation des voies de signalisation,
- d'un domaine de co-stimulation du CD3 (CD 28 ou OX 40 par exemple).

En effet, le domaine CD3 seul n'est pas suffisant pour entraîner une réponse optimale. Les domaines de co-stimulation vont permettre d'avoir une activation plus importante des voies de signalisation permettant une efficacité longue des cellules CAR T.

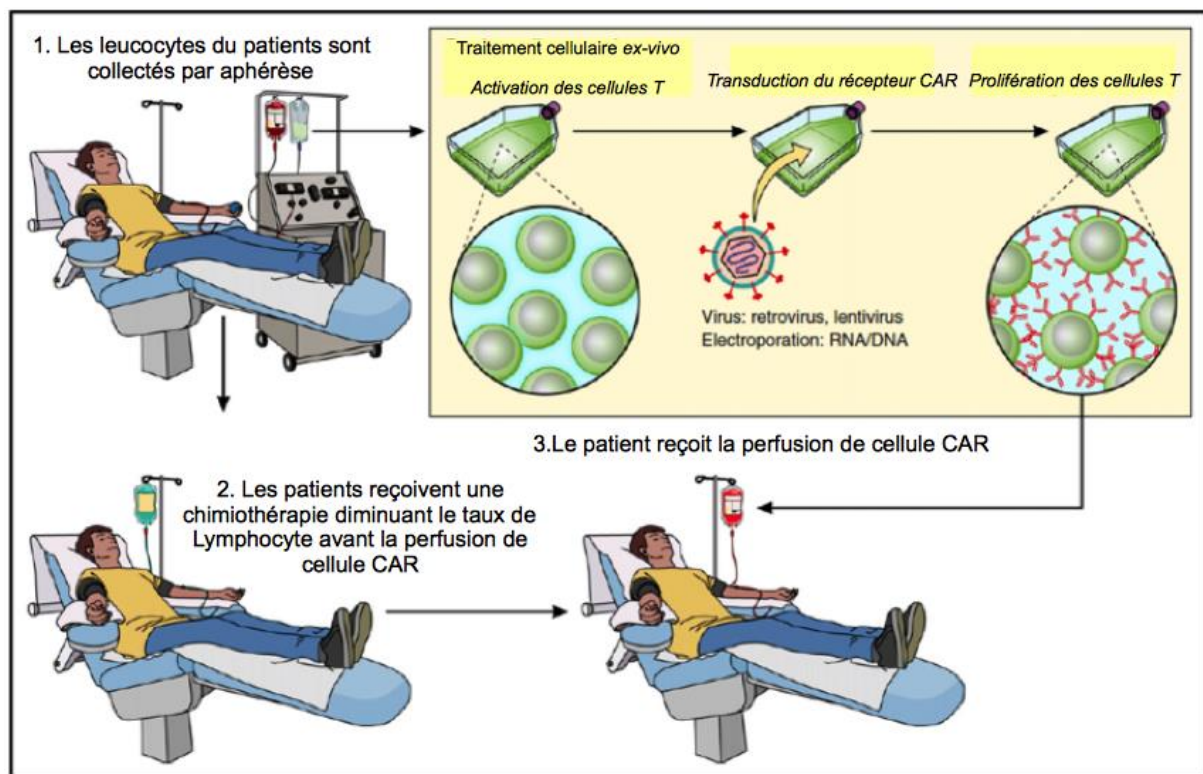
Les récepteurs CAR sont classés en 4 générations selon leur partie intracellulaire :

- le récepteur de 1<sup>ère</sup> génération possède seulement un domaine de signalisation CD3
- le récepteur de 2<sup>ème</sup> génération possède un domaine de co-stimulation et un domaine de signalisation CD3

- le récepteur de 3<sup>ème</sup> génération possède deux domaines de co-stimulation et un domaine de signalisation CD3
- le récepteur de 4<sup>ème</sup> génération possède deux domaines de co-stimulation, un domaine de signalisation CD3 et exprime l'Il-12, cytokine favorisant la prolifération des lymphocytes T.

L'introduction des domaines de co-stimulation a été une avancée importante dans la conception du récepteur CAR car les récepteurs de 1<sup>ère</sup> génération entraînaient l'activation des cellules T mais le signal était trop faible pour obtenir une réponse convenable. Les récepteurs de 2<sup>ème</sup> génération ont donc été créés. Ces récepteurs ont permis d'obtenir une production plus importante de cytokines et une activité cytolytique plus forte. Les molécules co-stimulatrices les plus utilisées dans les essais cliniques sont CD28 et 4-1BB. Les différents fragments sont réunis en une séquence d'ADN unique formant la séquence du récepteur CAR. La séquence définitive est intégrée dans un vecteur viral afin de pouvoir être transférée dans les cellules T.

Les cellules T sont prélevées chez les patients par aphérèse. Elles sont ensuite mises en culture et activées, puis modifiées afin d'introduire la séquence ADN du récepteur CAR. La modification se fait par l'intermédiaire d'un vecteur viral (lentivirus ou rétrovirus). Les cellules T vont ensuite proliférer, *ex vivo*. Les patients qui vont recevoir la perfusion de cellules CAR T vont d'abord recevoir une chimiothérapie afin d'épuiser leurs leucocytes, puis recevront la perfusion de cellules CAR -T.



**Figure 20 : Les étapes de traitement d'un patient par la CAR T cell therapy :** 1. Les cellules T sont prélevées chez le patient puis activées ex vivo et le récepteur CAR est transcrit dans la cellule T grâce à un vecteur viral. Les cellules T transformées vont ensuite proliférer. 2. Le patient reçoit une chimiothérapie ablative pour diminuer ces leucocytes. 3. Le patient reçoit la perfusion de cellules CAR T. (84)

La cible BCMA a été sélectionnée dans le cadre du traitement du MM pour les raisons décrites dans le chapitre précédent sur les anticorps bispécifiques. Un vecteur CAR ciblant BCMA a été testé. Le vecteur a été obtenu grâce à deux anticorps monoclonaux anti-BCMA de souris, la séquence variable des chaînes lourdes et légères a été récupérées pour obtenir des fragments variables à chaîne simple. Ce fragment a été associé à la séquence CD28 et la séquence CD3. La séquence obtenue a été introduite dans un vecteur plasmidique de lentivirus. (84)

Les cellules CAR T ciblant BCMA (CAR T/ BCMA) ont été testées dans un essai clinique de phase I. Le but de ce premier essai était de montrer la sécurité de la thérapie et ses propriétés anti-myélome chez l'humain. Les patients inclus dans l'essai étaient atteints de MM avec une expression uniforme de BCMA démontré par cytométrie en flux.

Les patients ont reçu une chimiothérapie ablative les jours 5, 4 et 3 avant la perfusion de cellules CAR T. Elle était composée de cyclophosphamide à 300 mg/m<sup>2</sup> et de fludarabine à 30 mg/m<sup>2</sup>. Une seule dose de cellules CAR T a été administrée à chaque patient. Les doses ont été multipliées par trois après que trois patients aient reçu la première dose sans toxicité limitant la dose observée. Dans l'étude, 12 patients ont été traités. Les patients traités avec la dose la plus faible (0,3 x 10<sup>6</sup> CAR -T) n'ont eu aucune toxicité due au traitement. Les patients suivants traités à la dose de 1,0 x 10<sup>6</sup> CAR T, présentaient des symptômes attribués au syndrome de libération des cytokines. Ce syndrome a été observé lors des études sur les CAR T utilisé dans les lymphomes. Les symptômes observés étaient de la fièvre et des tachycardies. Les mêmes symptômes ont été observés, avec une toxicité légère pour les patients ayant reçu une dose de 3 x 10<sup>6</sup> CAR T. Les patients recevant la plus forte dose de 9 x 10<sup>6</sup> CAR T ont présenté des toxicités de grade 3 et 4. L'un des patients était atteint d'un MM hautement résistant aux chimiothérapies. Ce patient a reçu une dose de 9 x 10<sup>6</sup> /kg de CAR T. Les toxicités sont apparues 4 heures après la perfusion, avec de la fièvre et une tachycardie ainsi qu'une hypotension. Ces EI ont été résolus deux semaines après la perfusion avec l'aide de médicaments associés. Seule la pancytopénie présente déjà avant la perfusion (du fait de la chimiothérapie ablative), était encore présente jusqu'à 40 jours après la perfusion. L'activité antitumorale de la thérapie a été visible une semaine après la perfusion, une diminution importante du taux d'IgA a été observé. Ce taux est devenu indétectable et l'était toujours 14 semaines après. La cytométrie en flux n'a détecté aucune cellule maligne 14 semaines après la perfusion. Le patient était en rémission complète. Une rechute du MM a ensuite été observée à 19 semaines avec une IgA détectée dans les urines ainsi que des cellules malignes BCMA +. Les cellules CAR T n'étaient plus présentes dans la moelle osseuse du patient. Les résultats des autres patients avec les doses les plus élevées étaient également très encourageants avec des réponses au traitements rapides et durables.

Cette étude démontre que les cellules CAR T/BCMA ont la capacité d'éliminer une forte charge de cellules tumorales même si elles étaient résistantes aux traitements actuels. La thérapie étant différente des thérapies déjà existantes, les cellules CAR T pourraient éliminer les cellules résistantes à toutes les autres thérapies. Cette hypothèse est à développer dans les études futures. Les résultats obtenus étaient moins probants que lors des études sur les cellules CAR T/CD19 utilisées dans le lymphome. Ce serait dû au fait que l'antigène BCMA est présent en moins grande quantité sur les plasmocyte que le CD19 sur les lymphocytes. Il serait intéressant d'étudier d'autres antigènes présents sur les plasmocytes afin d'augmenter la réponse à la thérapie dans le MM. Cette thérapie a donc un grand potentiel pour devenir un traitement dans le MM. (85)

## VII. La tératogénicité des immunomodulateurs

La tératogénicité est un point important dans la prise en charge du MM. Certaines thérapeutiques utilisées étant décrites comme à haut potentiel tératogène comme les immunomodulateurs. Tous les patients, hommes et femmes, en âge de procréer traités par ces thérapies doivent utiliser des méthodes de contraception efficace. La contraception doit être utilisée pendant le traitement mais aussi après.

Un programme de prévention de la grossesse a été mis en place pour les patients traités par thalidomide ou un de ses dérivés. Ce programme concerne tous les patients en âge de procréer, les hommes et les femmes.

Les patients traités par un imid doivent avoir une méthode de contraception efficace, sans interruption, débutée 4 semaines avant le début du traitement, et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement. Les patients doivent être informés sur le risque grave de malformation en cas de grossesse avec ce traitement. Le traitement sera débuté après un test de grossesse négatif, un test sera réalisé toutes les 4 semaines pendant la durée du traitement. Le thalidomide peut également passer dans le sperme, des mesures de précaution et de contraception doivent être suivies également par les hommes traités par la molécule. Les patients doivent utiliser un préservatif en cas de rapport sexuel avec des femmes en âges de procréer pendant toute la durée du traitement et jusqu'à une semaine après.

Les moyens de contraception pouvant être utilisés sont :

- les implants contraceptifs
- les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel,
- le désogestrel

Les pilules estroprogestatives ne peuvent pas être utilisées chez les patientes atteintes de MM, du fait d'un trop grand risque thrombo-embolique.

La prescription du thalidomide est limitée à 4 semaines chez les patientes en âge de procréer. Une nouvelle prescription doit être réalisées toutes les 4 semaines, à la suite d'un test de grossesse négatif. La délivrance du thalidomide doit être effectuée dans les 7 jours suivants la prescription. Un carnet patient doit être donné à tous les patients traités par thalidomide. (86)

De plus, les patients ne doivent pas faire de don de sang ni de don de sperme pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après. (32)

Ces précautions sont également suivies pour le traitement par des dérivés du thalidomide comme le lénalidomide et le pomalidomide.

Pour les autres traitements, un moyen de contraception efficace est également nécessaire, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après.

## **VIII. Conclusion**

Depuis vingt ans, il y a eu une avancée majeure dans le traitement du MM et la survie des patients grâce à la découverte de plusieurs médicaments. Ces avancées ont permis d'augmenter l'éventail thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie réfractaire aux traitements déjà existants. Ces patients, auparavant en impasse thérapeutique, ont pu bénéficier de ces nouveaux traitements, dans un premier temps lors d'essais cliniques, et depuis quelques années comme traitement de référence dans la stratégie thérapeutique. Les indications de ces médicaments, notamment des immunothérapies, s'accroissent énormément au vu des résultats très favorables des essais cliniques. Ils sont désormais testés en traitement de première ligne chez les patients non éligibles à l'autogreffe. Les recherches dans le traitement du MM ne concernent pas seulement les nouvelles cibles d'action, la qualité de vie du patient a été un axe important. La plupart des médicaments utilisés étaient administrés par voie IV. Aujourd'hui de nouvelles voies d'administration arrivent sur le marché avec par exemple l'ixazomib utilisé par voie orale. La voie sous-cutanée est également un axe de recherche. Ces voies facilitent la prise du médicament pour le patient, améliorent l'adhésion au traitement et donc l'observance des patients. En effet, ces deux voies permettent une prise à domicile des traitements.

Malgré ces avancées, le traitement de référence chez le sujet jeune reste l'autogreffe de CSH. Les études ont montré une SSP en faveur de l'autogreffe lorsqu'elle est comparée aux nouvelles thérapeutiques. Cependant l'arrivée de la *CAR-T cell Therapy* pourrait être une alternative intéressante à l'autogreffe au vu des premiers résultats des essais cliniques de phase I.

Aujourd'hui, les axes de recherche sont dirigés principalement vers l'immunothérapie, avec le développement de nombreux anticorps monoclonaux, des anticorps bispécifiques ainsi que le développement de la *CAR-T cell Therapy*. L'amélioration de la connaissance de la physiopathologie du MM, notamment des interactions avec le microenvironnement permet de trouver de nouvelles cibles pour les anticorps et l'efficacité des molécules déjà sur le marché offre des perspectives de nouveaux traitements importants.

Malgré ces avancées majeures, la hausse des coûts des soins dans le traitement du MM est un problème majeur. Le prix de ces nouveaux traitements est très élevé et le prix des médicaments plus anciens comme le melphalan a également augmentés. La hausse du prix des médicaments est visible dans beaucoup de maladies, notamment dans les cancers, mais elle est encore plus importante dans le traitement du MM. En effet, la stratégie thérapeutique dans le MM fait appel à trois molécules différentes lors d'une phase de traitement, ce qui augmente considérablement les coûts des soins. De plus, le traitement est long et est suivi par un traitement d'entretien. Le coût du traitement est donc étalé sur une longue période. Enfin, la survie des patients s'étant nettement améliorée avec les nouveaux traitements, l'augmentation du coût des soins a suivi cette amélioration. L'arrivée de ces nouvelles thérapies est une chance pour les patients atteints de MM, avec à long terme une perspective de guérison mais au vu des coûts importants des traitements, seulement une faible proportion de patients dans le monde pourra avoir accès à ces thérapies.

En France, l'impact de ce coût n'est pas visible directement par le patient du fait de la prise en charge des traitements par la Sécurité Sociale. Néanmoins, la hausse des coûts des soins a un impact important sur la société, *via* le financement des dépenses de la Sécurité Sociale. Le prix des médicaments est donc négocié au sein de la CEPS en fonction de plusieurs critères permettant d'obtenir un coût qui soit accepté par le laboratoire et par la Sécurité Sociale. Le problème est que les négociations sont longues et, malgré l'AMM obtenue, les patients ont du mal à obtenir les médicaments car le CEPS n'arrive pas à fixer de prix. Pour exemple, le Kyprolis® qui a obtenu son

AMM en 2015, n'était toujours pas disponible sur le marché 3 ans après du fait de négociations bloquées entre le CEPS et le laboratoire fabriquant le médicament. L'AF3M (association française des malades du myélome multiple) dénonce ces coûts trop élevés mais aussi le fait que des patients ne puissent bénéficier de ces traitements innovants malgré l'obtention de leur AMM. (87)

Il pourrait être intéressant de comprendre pourquoi ces médicaments innovants coûtent si cher et surtout pourquoi existe-il une différence de prix entre les pays distribuant le médicament, le prix pouvant être multiplié par 10 entre deux pays. Des essais cliniques comparant deux stratégies thérapeutiques vont étudier le rapport efficacité et coûts de ces stratégies. Cette question pourrait à l'avenir être un objectif primaire lors d'essais cliniques pour la mise sur le marché des médicaments.

Les avancées réalisées dans le traitement du myélome multiples grâce aux nouvelles thérapies sont remarquables et offrent un véritable espoir pour tous les patients atteints par cette pathologie. Le principal obstacle reste le problème du coût de ces traitements. Il est donc important de trouver des solutions pour réduire le prix de ces médicaments et pouvoir offrir une offre de soins abordable et de qualité aux patients. (88)

D'autres molécules devraient arriver dans les années futures afin d'étoffer encore plus l'arsenal thérapeutique des médecins dans le traitement du MM. Pour exemple, le sélinexor est une molécule d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs sélectifs de l'exportation nucléaire XPO1. Le sélinexor se lie à la protéine XPO1 pour l'inhiber, entraînant l'accumulation de protéines suppressives de tumeurs dans le cytoplasme. Cette accumulation augmente l'activité de ces protéines entraînant l'apoptose des cellules tumorales. Le Sélinexor est actuellement étudié lors d'étude de phase II et III chez des patients atteints de MM multi-réfractaire. Les résultats de phase I étaient très encourageants avec un taux de réponses globales observées de 63 %, chez des patients ayant déjà reçu une moyenne de 3 lignes de traitements. (89)

Les schémas de traitements du MM des patients non éligibles à l'autogreffe ont donc évolué de manière exponentielle ces dix dernières années et devraient encore évoluer dans les années à venir offrant une meilleure prise en charge des patients et un espoir de rémission plus longue.



## IX. Bibliographie

1. Ribatti D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. *European Journal Haematologia*. 2018 : pages 221–228.
2. Janssen Vaincre le myélome multiple : un horizon , une ambition. plaidoyer. 2017; pages 1–7. [www.janssen.com/France](http://www.janssen.com/France)
3. Société française d'hématologie. Information patient : Le myélome multiple. mars 2009.
4. Université médicale virtuelle francophone. Item 166 : Myélome multiple des os. 2009-2010
5. Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al. Myélome multiple. *EMC-Hématologie* 2017 ; volume 12( n°4) : pages 1–26.
6. AF3M. Comment diagnostiquer le myélome ?. [www.af3m.org/connaître-et-combattre-le-myelome](http://www.af3m.org/connaître-et-combattre-le-myelome)
7. Cairoli A, Duchosal MA. Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Medical Suisse*. 2013; volume 13(n°38) : pages 746–751.
8. Société française d'hématologie. Informations aux patients atteints de myelome multiple. 1–8. [www.sfh.hematologie.net](http://www.sfh.hematologie.net)
9. Société canadienne du cancer. Types de myélome multiple. [www.cancer.ca/cancer-information](http://www.cancer.ca/cancer-information)
10. Guièze R, Dupire S, Leleu X. Leucémie à plasmocytes. *Hematologie*. 2005; volume 11(n°3): pages 217–225.
11. Kuehl WM, Bergsagel PL. Review series Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; volume 122(n°10): pages 3456–3463.
12. Giuliani N, Rizzoli V. New acquisitions in the physiopathology of multiple myeloma: role of the bone microenvironment. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008; volume 30(n°2) : pages 3–5.
13. Marc Zandecki. Morphologie synthèse des immunoglobulines. *Hematocell*. 2011. [www.hematocell.fr](http://www.hematocell.fr)
14. Burjanadze M, Roosnek E, Passweg J, Huard B. APRIL fait le printemps des plasmocytes.

Medecine Sciences. 2009; volume 25: pages 5–8.

15. Lamy L. Plasmocytes tumoraux et autophagie Une relation ambiguë. Medecine Sciences. 2013; volume 29: pages 685–701.
16. E.Jaspard. Les immunoglobulines et la recombinaison V(D)J. 2014. [www.biochimej.univ-angers.fr](http://www.biochimej.univ-angers.fr)
17. G LM-P et L. Activation des Lymphocytes B. Activation des lymphocytes B. 2004.
18. Marc Zandecki. Lymphopoïèse B. Hematocell. 2011. [www.hematocell.fr](http://www.hematocell.fr)
19. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015; volume 125(n°20): pages 3049–3059.
20. Facon T. Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ?. Bulletin Academie Nationale de Médecine. 2018; pages 1–8.
21. Esma, F., Salvini, M., Troia, R., Boccadoro, M., Larocca, A., & Pautasso C. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. Expert Opinion Pharmacotherapy. 2017; volume 18(n°11): pages 1127–1136.
22. Pubchem. Chemical structure melphalan. [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)
23. ANSM. Résumé des caractéristiques produits Alkérán®. 2013.
24. Last medical review. Types of stem cell transplants for cancer treatment. Mai 2016.
25. Attal. M, Harousseau J.L, Stoppa A.M, Sotto J.J, Fuzbet J.G, Rossi J.F, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T., Ifrah N. Payen C., Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 1996 ; volume 335(n°2) : pages 91–97.
26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. New England Journal of Medicine. 2017; volume 376(n°14): pages 1311–1320.
27. Decaux O, Hulin C, Grosbois B. Traitement du myélome multiple. 2007; volume 13(n°6): pages 437–449.
28. Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnuch H. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. Haematologica 2001; volume 86(n°4): pages 404-408.

29. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of Oncology*. 2001; volume 12(n°7): pages 991–995.
30. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009; volume 113(n°15): pages 3435–3442.
31. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; volume 27(n°22):pages 3664–3670.
32. EMA. Résumé des caractéristiques du Thalidomide. 2008; pages 1–18.
33. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of Hematology and Oncology*. 2009; volume 10: pages 1–10.
34. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, Leblanc R, Catley L et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma *Blood*. 2002; volume 100(n°9): pages 3063–3067.
35. Richardson PG, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenzust SR, Alsina M, Schlossman RL. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006; volume 108: pages 3458-3464.
36. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007; volume 357(n°21): pages 2123–2132.
37. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Ramondo F, Giuliani N, et al. Melphalan , Prednisone , and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma : A Report From the GIMEMA. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; volume 25(n°28): pages 4459–4465.
38. Zweegman S, Van Der Holt B, Mellqvist U, Salomo M, Bos G, Levin M, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016; volume 127(n°9): pages 1109–1117.

39. Benboubker L, Dimopoulos A, Dispenzieri A, Catalano J, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisell K, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014; volume 371(n°10): pages 906–917.
40. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Revlimid®. 2008; pages 1–18.
41. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013; volume 54(n°4): pages 683–687.
42. Rios-Tamayo R, Martin-Garcia A, Alarcon-Payer C, Sanchez-Rodriguez D et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma : desing, development and place in therapy. *Drug, Design, Development and Therapy*. 2017; volume 11. pages 2399-2408.
43. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I Study of an Immunomodulatory Thalidomide Analog , CC-4047 , in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; volume 22(n°16) : pages 3269-3276.
44. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma : a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014; volume 123(n°12): pages 1826–1833.
45. Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L, Roussel M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14). *Blood*. 2015; volume 125(n°9): pages 1411–1418.
46. EMA. Résumé des caractéristiques du produit IMNOVID®. pages :1–55.
47. Martejn JA et al. Structure of the 26S proteasome. *Leukemia* 2006(42). [www.cancernetwork.org/oncology-journal](http://www.cancernetwork.org/oncology-journal)
48. Coux O, Piechaczyk M. Le système ubiquitine/protéasome : un ensemble (de) complexe(s) pour dégrader les protéines. *médecine/sciences*. 2000; volume 16: pages 623–629.
49. Arcagy. Les inhibiteurs du protéasome. info cancer. 2019. [www.arcagy.org/infocancer](http://www.arcagy.org/infocancer)
50. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, et al. Phase I Trial of the Proteasome Inhibitor PS-341 in Patients With Refractory Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 2002; volume 20(n°22): pages 4420–4427.
51. Richardson P, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003;

volume 348(n°26): pages 2609–2617.

52. Durie PBGM, Oschin CS, Angeles L, Hoering A, Abidi MH, Health S, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; volume 389(n°10068): pages 519–527
53. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Velcade®. 2004; pages 1–110.
54. Muchtar E, Gertz MA, Magen H. A practical review on carfilzomib in multiple myeloma. *European Journal of Haematology*. 2016; volume 96: pages 564–577.
55. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib ( PX-171-003-A1 ) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012; volume 120(n°14): pages 2817–2826.
56. Stewart K, Rajkumar V, Dimopoulos A, Masszi T, Spicka I, oriol A, Hajek R, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;volume 2(n° 372): pages 142-152.
57. Dimopoulos A, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, Facon T, Ludwig H et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet*. 2016; volume 17: pages 27–38.
58. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Kyprolis®. pages 1–41.
59. Muz B, Ghazarian R, Ou M, Luderer M, Kusdono H, Azab A. Spotlight on ixazomib : potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Design, Development and therapy*. 2016 ; volume 10. pages 217-226.
60. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014; volume 124(n°7): pages 1047–1056.
61. Kumar SK, Laplant BR, Reeder CB, Roy V, Halvorson AE, Buadi F, et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood*. 2016; volume 128(n°20): pages 2415–2423.
62. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis N.J, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker

- B.W et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;volume 374(n°17): pages 1621–1634.
63. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Ninlaro®. pages 1–58.
  64. Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, Donk NWCJ Van De, Brun N, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015; volume 373(n°13): pages 1207–1219.
  65. Sagar Lonial , Brendan M, Saad Usmani, Seema Singhal, Ajai Chari, Nizar J Bahlis, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;volume 387(n°10027): pages 1551–1560.
  66. A. Dimopoulos, A. Oriol, H. Nahi, J. San-Miguel, N.J. Bahlis, S.Z. Usmani, N. Rabin RZO, M. Komarnicki, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; volume 375(n°14): pages 1319–1331.
  67. Palumbo A, Khan A, , Weisel K, Nooka A, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; volume 375(n°8): pages 756–766.
  68. EMA. Résumé des caractéristique produits Darzalex®. pages : 1–40.
  69. Eric D. Hsi, Roxanne Steinle, Balaji Balasa, Susann Szmania, Aparna Draksharapu, Benny P. Shum , Mahrukh Huseni, David Powers et al. Cancer Therapy : Preclinical CS1 , a Potential New Therapeutic Antibody Target for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin cancer res*. 2008; volume 14(n°9): pages 2775–2785.
  70. Lionel Karlin. Les nouveaux agents du myélome. Quels impacts sur les stratégies thérapeutiques ?. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 2015; volume 1(n°1): pages 27-33.
  71. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, Rhee F Van, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1 , multicenter , open-label , dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012; volume 120(n°3): pages 552–560.
  72. Jakubowiak A, Offidani M, Brigitte P, Rubia JD La, Garderet L, Laribi K, et al. Randomized phase 2 study : elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood*. 2016; volume 127(n°23): pages 2833–2841.

73. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015; volume 373(n°7): pages 621–631.
74. EMA. Résumé des caractéristiques produits de l'Empliciti®. Pages :1–40.
75. San-miguel F, Richardson PG, Laubach JP, Moreau P. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical cancer Research*. 2015; volume 21(n°21): pages 4767–4774.
76. San-miguel F, Richardson PG, Gu A, Leblanc R, Sutherland H, Sopala M, et al. Phase Ib Study of Panobinostat and Bortezomib in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Journal Clinical of Oncology*. 2013; volume 31(n°29): pages 3696–3703.
77. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, et al. Clinical trials and observations PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013; volume 122(n°14): pages 2331–2338.
78. Richardson PG, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Guenther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma : outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016; volume 127(n°6): pages 713–722.
79. EMA. Résumé des caractéristiques produit du Farydak®. pages :1–51.
80. Abramson HN. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma : An Update. *Int J Mol Sci*. 2018; volume 19(n°3924): pages 1–31.
81. Salhi, Imed. Ciblage des cancers de l'ovaire par un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de type II de l'hormone anti- Müllerienne (AMHR-II). 2005
82. Wu Z, Cheung N V, Sloan M, Cancer K. T cell engaging bispecific antibody (T-BsAb): from technology to therapeutics. *pharmacol ther*. 2018; volume 182: pages 161–175.
83. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Hose D, Paiva B, Vu MD, et al. Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment. *Cancer Cell*. 2017; volume 31: pages 396–410.
84. Mikkilineni L, Kochenderfer J. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood*. 2017; volume 130(n°24) : pages 2594-2602.
85. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. Clinical trials and observations

T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood*. 2016; volume 128(n°13): pages 1688–1701.

86. Celgene. Thalidomide Celgene ® 50 mg carnet patient. 2018
87. Catherine D. Cancer : bras de fer sur le prix des combinaisons de traitements. *Les echos*. 2018 Apr 28.
88. Rajkumar SV, Harousseau JL. Perspectives Next-generation multiple myeloma treatment : a pharmacoeconomic perspective. *Blood*. 2016; volume 128(n°24): pages 2757–2765.
89. Bahlis NJ, Sutherland H, White D, Sebag M, Lentzsch S, Kotb R, et al. Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2018;volume 132(n°24): pages 2546–2555.



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ..... BARRY Tiffanie .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : **21101669**

N° Thèse : **5**

Nom et Prénom : **BALAY Tiffanie**

Sujet : **Les avancées dans le traitement du myélome multiple : du melphalan aux thérapies ciblées**

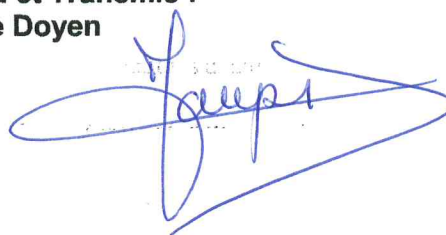
Tours, le : **29/05/2020**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**C. DENEVAULT**



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**



BALAY Tiffanie	N° 5
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p style="text-align: center;"><b>Les avancées dans le traitement du Myélome Multiple : Du Melphalan aux thérapies ciblées</b></p>	
<p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Le Myélome Multiple est l'hémopathie la plus fréquente dans le monde après les lymphomes. Aujourd'hui encore, c'est une maladie incurable, avec des phases de rechutes et de rémissions de moins en moins longues avec le temps. Lors de ces rechutes, des résistances apparaissent limitant le choix des traitements. Le principal enjeu du développement de nouvelles molécules est de repousser l'arrivée des patients en impasse thérapeutique.</p> <p>L'offre thérapeutique dans le traitement du myélome multiple est en plein essor depuis une décennie avec le développement de nouvelles classes thérapeutiques offrant une nouvelle perspective chez les patients. Cette avancée a été possible grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie du myélome multiple et de l'interaction des cellules tumorales avec le microenvironnement.</p> <p>Le mécanisme d'action du melphalan est très peu spécifique des cellules tumorales, les nouvelles classes thérapeutiques utilisent de nouveaux mécanismes d'action plus ciblés comme l'inhibition de l'histone désacétylase, l'utilisation d'anticorps bispécifiques, ou la thérapie à base de cellule CAR T. De plus, elles ont montré dans les études cliniques une amélioration de la survie des patients. Les thérapies sont de plus en plus ciblées diminuant les effets indésirables et permettant une meilleure acceptation des patients aux traitements. Grâce à ces découvertes, le discours des praticiens a évolué ces dernières années évoquant une perspective d'une durée de vie des patients atteints de myélome multiple comparable à celle de la population générale.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Myélome Multiple, Traitements, thérapies ciblées, immunothérapies, physiopathologie, Mécanisme d'action, anticorps monoclonaux, anticorps bispécifiques</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme DENEVAULT-SABOURIN Caroline UFR des Sciences Pharmaceutiques – Tours</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Mr BENBOUBKER Lotfi, Médecin, CHRU Bretonneau service d'hématologie thérapie cellulaire – Tours</p> <p>Mme BIZZOTO Laura, Pharmacien d'officine, Pharmacie Paridis – Nantes</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 27 janvier 2020, UFR Sciences pharmaceutiques - Tours</p>	