

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020-2021

N° 71

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Clara BEAUMET née le 15/02/1997 à Blois

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 SEPTEMBRE 2021

**« PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU MYÉLOME MULTIPLE ET POTENTIEL
DES THÉRAPIES PAR CAR-T CELLS »**

JURY

Présidente : Mme **Claire POUPLARD**, Professeur d'Hématologie et Praticien Hospitalier,
Faculté de Tours

Membres : Mme **Amélie FOUCAULT**, Assistante Hospitalo-Universitaire en
Cancérologie et Praticien Hospitalier, Faculté de Tours
Mme **Géraldine QUESNE**, Docteur en Pharmacie

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

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

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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 : LE 3 SEPTEMBRE 2021

L'étudiant

M BEAUMET CLARA

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu les personnes qui m'ont fait l'honneur de juger la pertinence de ce travail.

A Madame la Professeure Claire Pouplard

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse 100% féminin. Je garde un très bon souvenir de mes cours d'hématologie, seule discipline ayant suscité mon intérêt lors de ma deuxième année. Merci pour votre bienveillance et votre pédagogie. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame la Docteure Amélie Foucault

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour votre disponibilité et votre soutien dans l'écriture de ce travail. J'ai été très heureuse de travailler sous votre supervision, je vous en suis entièrement reconnaissante.

A Madame la Docteure Géraldine Quesne

Je te remercie d'avoir accepté spontanément de juger la qualité de ce travail. Merci de m'avoir supporté pendant tous mes stages officinaux. Ta recherche constante de rigueur et de précision dans le travail m'ont permis de me pousser à aller chercher plus loin, à devenir une vraie pharmacienne.

Je souhaite ensuite remercier tous ceux qui ont compté pendant ces années d'études ; de ma famille à mes amis, tous vont y passer :

A ma mère, soutien indéfectible de la première heure qui m'a toujours poussée à faire ce que je voulais. Qui a compris en deuxième année qu'il ne servait à rien de "fliquer" mon travail tant la méthode était particulière. Désolée de t'avoir donné des cheveux blancs... J'espère les compenser par la fierté que tu éprouveras à la fin de cette soutenance.

A ma sœur, ma colocataire, ma codétenue de confinement, ma fan numéro 1. Merci de toujours être là pour moi. Merci de me soutenir dans tout ce que j'entreprends. Merci de me défendre et de défendre mes choix parfois douteux.

A ma famille qui est toujours là, toujours prête à trouver un prétexte pour faire un bon repas et célébrer. J'espère que cette thèse me vaudra un festin et un bon cru.

A la Villa des Looseurs bien sûr : Adèle, Gus, Jouss, Pierrit, Rémi, Willy, P-A, mes amis qui me suivent depuis la fin du lycée et qui sont comme une deuxième famille, juste plus jeune.

A l'ATRP : Chaouki, François, Mathieu, Charly, Charlélie, Sébastien, Thomas, Aurélien, Clémentine et Loubna. Sans vous, la fête n'aurait pas eu lieu, sans vous, Tours ne s'imposerait pas au national, sans vous, ma scolarité aurait été bien terne. Merci mes animaux.

A mes copines, Manon, Laurine, Loubna et Océane, merci d'être vous.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon expérience universitaire, merci d'avoir croisé ma route.

Je dédie cette thèse à mon père, qui serait fier comme un coq de me voir enfin en robe.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADCC :	Mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADPC :	Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
MM :	Myélome Multiple
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
Ig :	Immunoglobuline
MGUS :	Gammapathie monoclonale d'origine indéterminée
BOM :	Biopsie Ostéo-médullaire
IRM :	Imagerie par résonnance magnétique
ISS :	International Staging System
IMF :	International Myeloma Foundation
G-CSF :	Granulocyte – Colony Stimulating Factor
IMiD = IM :	Agent Immunomodulateur
IP :	Inhibiteur du protéasome
Il :	Interleukine
IGF-1 :	Insulin-like growth factor 1
IV :	Intra-veineux
µm :	Micromètre
SCF :	Stem Cell Factor
CDC :	Cytotoxicité dépendante du complément

CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
HAS :	Haute autorité de santé
PO :	Per os
SC :	Voie sous-cutanée
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
TNF :	Tumor Necrosis Factor
CSM :	Cellules souches mésenchymateuse
SSP :	Survie Sans Progression
SG :	Survie Globale
NFS :	Numération Formule Sanguine
NK :	Natural Killer
Ac :	Anticorps
T reg :	T régulateur
RG :	Réponse Globale
EI :	Effets Indésirables
IR :	Insuffisance Rénale
IH :	Insuffisance Hépatique
CAR :	Récepteur d'antigène chimérique
HLA :	Human Leucocyt Antigen
TGF- β :	Transforming growth factor beta
VCAM-1 :	Vascular cell adhesion molecule 1 (CD106)
CAR-T cell :	Chimeric Antigen Receptor T cell

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma global de la différenciation plasmocytaire

Figure 2 : Schéma initial de prise en charge

Figure 3 : Mécanisme de dégradation d'IKAROS et AIOLOS par les IM

Figure 4 : Actions des IM dans le plasmocyte tumoral

Figure 5 : Mécanismes d'actions des IM sur le plasmocyte tumoral et son micro-environnement

Figure 6 : Mécanisme intra-plasmocytaire d'un inhibiteur du protéasome

Figure 7 : Mécanisme d'action CDC de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

Figure 8 : Mécanisme d'action ADCP de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

Figure 9 : Mécanisme d'action ADCC de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

Figure 10 : Mécanisme d'action PCD de l'anticorps anti-CD38 (= ADP) sur le plasmocyte tumoral

Figure 11 : Mécanisme d'action PCD du Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

Figure 12 : Mécanisme d'action ADCC du Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

Figure 13 : Mécanisme d'inhibition du BCMA par Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

Figure 14 : Mécanismes d'actions intra-plasmocytaire par l'association d'un agent modulateur et d'un IP

Figure 15 : Mécanismes d'actions d'un agent modulateur combiné à un IP sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

Figure 16 : Mécanismes d'actions d'un agent modulateur combiné à un anticorps anti-CD38 sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

Figure 17 : Mécanismes d'actions d'un anticorps anti-CD38 combiné à un IP sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

Figure 18 : Déroulement du traitement par CAR-T cells

Figure 19 : Illustration d'un CAR-T cells

Figure 20 : CAR-T de première génération

Figure 21 : CAR-T de deuxième génération

Figure 22 : CAR-T de troisième génération

Figure 23 : Mécanisme d'activation du lymphocyte T cytotoxique

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Figure 24 : Mécanisme d'action du lymphocyte T cytotoxique sur la cellule tumorale

Figure 25 : Récapitulatif du processus des CAR-T cells

Figure 26 : Schéma d'un orva-cel dans l'essai EVOLVE

Sur les schémas présents dans ce travail, les cellules ne sont pas représentées à l'échelle, aussi, le plasmocyte n'est pas une cellule plus grosse que les autres.

TABLES DES MATIÈRES

Introduction	17
Le myélome multiple	18
Définition	18
Épidémiologie	19
Physiologie	19
Diagnostic	21
Physiopathologie	21
Échappement immunitaire	21
Immunité innée	21
Immunité acquise	23
Microenvironnement tumoral	24
Résorption osseuse	25
Prise en charge thérapeutique	26
Évaluation initiale	26
Melphalan	27
Prednisone	28
Thalidomide	28
Bortézomib	28
Dexaméthasone	29
Évaluation de la réponse au traitement	31
Notion de résistance	31
Traitements spécifiques	34
Immunomodulateurs	34
Le Thalidomide	37
Le Lénalidomide	38
Le Pomalidomide	38
Inhibiteur du protéasome	39
Le Bortézomib	41
Anticorps monoclonaux	42
Anticorps anti-CD38	42
Le Daratumumab	45
Anticorps conjugué	46
Belantamab-Mafodotin	46
Synergie d'un immunomodulateur et d'un inhibiteur du protéasome (IP)	49
Synergie d'un immunomodulateur et d'un anticorps anti-CD38	51
Synergie d'un inhibiteur du protéasome et d'un anticorps anti-CD38	52
CAR-T cells	53
L'immunothérapie anti-tumorale	53
Immunothérapie passive	53
Immunothérapie active	54

Principe des cellules CAR-T	55
Les CAR-T cells autologues	55
Les CAR-T cells allogéniques	56
Structure du CAR	56
Les différentes générations de CARs	57
Première génération	57
Deuxième génération	57
Troisième génération	58
Quatrième génération : TRUCKS ou « armored CARs »	59
Mécanisme immunologique	59
Processus de fabrication et de traitement	61
Approche autologue	61
Approche allogénique	63
CAR-T et cancer	63
<i>CAR-T et myélome multiple</i>	<i>64</i>
Premier CAR dans le MM	65
Thérapie CAR actuelle dans le MM	65
Thérapie future dans le MM	70
<i>Conclusion</i>	<i>73</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>74</i>

Introduction

Le Myélome Multiple (MM), bien que catégorisé en tant que maladie rare, est la deuxième pathologie hématologique maligne la plus répandue. (1)

Il s'agit d'une hémopathie maligne à cellules B matures caractérisée par la prolifération médullaire de plasmocytes monoclonaux (tumeur plasmocytaire) produisant une immunoglobine monoclonale pouvant être décelée dans le sang et/ou les urines. Les plasmocytes sont principalement retrouvés dans la moelle osseuse, mais aussi dans certains autres tissus et organes. Les plasmocytes monoclonaux prolifèrent de manière désordonnée, entraînant une insuffisance médullaire à l'origine des cytopénies en périphérie.

Cliniquement, le MM peut se présenter sous différentes formes, d'une forme asymptomatique à des formes agressives avec l'expression de symptômes due entre autres aux dépôts de chaînes d'Ig dans les tissus.

Le MM est un cancer du sujet âgé. C'est encore aujourd'hui une maladie incurable, avec des oscillations entre des phases de rémission et des phases de rechute 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 thérapeutique après plusieurs rechutes (les phases de rémission étant de plus en plus courtes après chaque phase de traitement). La survie des patients en impasse thérapeutique est actuellement de 8 mois. Aujourd'hui, le principal enjeu des nouvelles thérapies est donc de repousser au maximum la survenue de l'impasse thérapeutique.

Le travail présenté dans cette thèse s'articulera en 3 grandes parties. La première partie a pour but de présenter de manière globale cette hémopathie, la physiopathologie, les signes cliniques et biologiques ainsi que la prise en charge générale du myélome multiple.

La deuxième partie évoquera les différents traitements spécifiques du MM qui se sont multipliés ces dernières années. Enfin, la dernière partie portera sur les CAR-T cells, l'immunothérapie, qui représentent un espoir thérapeutique dans la prise en charge du MM.

Le myélome multiple

Définition

Le Myélome Multiple (également connu sous le nom de Maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Les plasmocytes tumoraux produits vont sécréter une immunoglobuline (Ig) monoclonale. Cette prolifération plasmocytaire va atteindre différents organes pouvant provoquer une multitude de symptômes tel qu'une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et/ou des lésions osseuses (géodes). Ces symptômes sont regroupés sous l'acronyme CRAB : anomalie du calcium (C), trouble rénal (R), anémie (A) ou atteinte osseuse (B *pour bone*). Ils participent au diagnostic du MM et surtout à la mise en route du traitement. Les causes du MM sont pour le moment encore inconnues. Le myélome est multiple de par les symptômes variés qu'il peut engendrer mais aussi de par l'hétérogénéité biologique, évolutive et pronostique.

Le patient peut initialement présenter une gammapathie ou dysglobulinémie, signant l'état « prémyélomateux ». On parle d'une gammapathie monoclonale d'origine indéterminée ou *MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)*, d'apparence bénigne la plupart du temps.

La gammapathie monoclonale résulte de la prolifération excessive d'une cellule clonale. Ces clones synthétisent tous une même Ig ; on parle de « pic monoclonal » car toutes les Ig proviennent d'un même clone.

La gammapathie monoclonale peut-être primitive, c'est-à-dire liée à la prolifération d'un clone malin de plasmocyte médullaire.

Elle peut aussi être secondaire ou réactionnelle ; cette dysglobulinémie est alors un signe qui peut s'accompagner d'un trouble du système immunitaire. Elle est généralement inconstante dans le temps et notamment présente lors d'un syndrome lymphoprolifératif, d'une cirrhose, lors d'une maladie auto-immune, d'une infection virale chronique ou bien au cours de certains cancers.

Épidémiologie

L'âge médian de survenue est entre 66-70 ans avec environ 37% des patients qui ont moins de 65 ans. Le myélome multiple est relativement rare dans la population des moins de 30 ans avec une estimation d'occurrence de 0,02% à 0,3%. Le nombre de nouveaux patients âgés, voire très âgés, s'accroît proportionnellement avec l'augmentation de l'espérance de vie de la population. Certaines études épidémiologiques prédisent un accroissement de 57% de l'incidence totale entre 2010 et 2030. (2)

Le myélome multiple n'est pas considéré comme une maladie héréditaire ; cependant, certains cas familiaux, bien que rares, existent.

Durant la dernière décennie, le taux de survie a significativement augmenté, notamment grâce à l'amélioration et la disponibilité de thérapies plus performantes (à commencer par l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques). Avant les années 2000, la survie des patients atteints d'un MM réfractaire était de 12 mois ; depuis les années 2000, celle-ci est d'environ 24 mois.

Physiologie

Physiologiquement, le plasmocyte est la cellule terminale, mature, de la différenciation de la lignée des lymphocytes B. Les lymphocytes B naïfs sont produits dans la moelle osseuse, ils transitent par le sang périphérique jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où ils pourront se différencier, une fois en contact avec des antigènes, en lymphocytes B mémoires ou en plasmocytes. Le plasmocyte migre ensuite vers la moelle osseuse pour se différencier en plasmocyte mature capable de synthétiser en grande quantité une immunoglobuline (protéine spécialisée) effectrice de la réponse immune humorale.

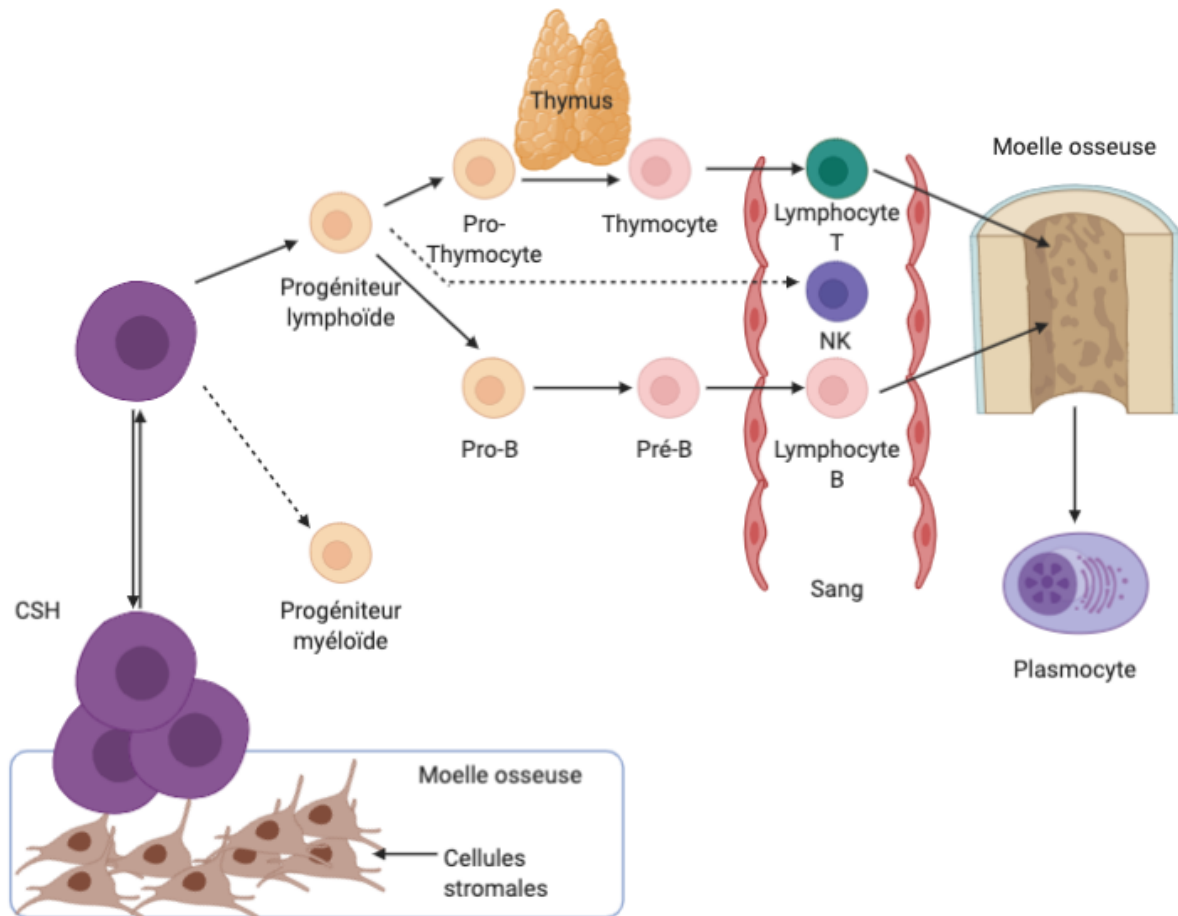


Figure 1 : Schéma global de la différenciation plasmocytaire

CSH : Cellule souche hématopoïétique

Les plasmocytes sont des cellules qui ne représentent que 0,5% du *pool* cellulaire médullaire. Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation d'un clone plasmocytaire malin dans la moelle osseuse. Cette cellule à l'origine du MM présente dans son génome une ou plusieurs anomalies, mais reste apte à migrer et à se différencier dans la moelle osseuse, sécrétant ainsi une Ig. La protéine monoclonale incriminée est en général une IgG (60% des cas), une IgA (20% des cas), très rarement une IgD (1 à 2% des cas) et exceptionnellement une IgM.

Diagnostic

La découverte d'une MGUS est souvent fortuite, pour 20 à 30% des patients, le diagnostic est posé suite aux résultats d'un examen de routine.

Lorsque le patient est symptomatique, l'un des premiers signes du MM est une altération de l'état général du patient, avec une asthénie et une anhédonie fréquente, bien que non spécifique. L'atteinte osseuse est souvent très importante, elle résulte d'un excès de destruction du tissu osseux (versus formation) suite à un déséquilibre du *ratio* ostéoblaste/ostéoclaste. De cette atteinte osseuse résultent des douleurs qui touchent majoritairement le squelette axial et qui ne sont pas soulagées par la prise d'antalgique.

L'insuffisance rénale est une complication évolutive majeure présente dans environ 20% des cas au diagnostic et survenant chez 50% des patients en cours d'évolution. (3) Cette atteinte rénale est liée à l'élimination des chaînes légères libres d'Ig dans les urines : c'est la protéinurie de Bence-Jones.

Diagnostiquer un patient lors d'une suspicion de myélome multiple nécessite la mise en évidence d'une Ig monoclonale (présente dans le sérum ou dans l'urine) par électrophorèse, une NFS complète pouvant mettre en évidence des cytopénies, un bilan biochimique avec le dosage de la créatinine, de l'urée, des électrolytes, du calcium, du magnésium, des phosphates, des LDH. D'après les *International Myeloma Working Group guidelines*, le diagnostic se pose lorsque la présence d'une Ig monoclonale est associée à une plasmocytose médullaire (>10%) avec répercussions organiques. (4) L'exploration diagnostique sera complétée par une imagerie afin de rechercher les potentielles atteintes osseuses.

Physiopathologie

Échappement immunitaire

Immunité innée

- Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes qui jouent un rôle clé d'articulation entre la réponse immunitaire innée et la réponse adaptative. Elles possèdent différents types de récepteurs à leur surface, capables d'analyser les signaux

de l'environnement en fonction des récepteurs activés. Un de leurs rôles majeurs est la présentation d'antigènes aux lymphocytes T via les molécules de CMH-II présentes à leur surface. (5) Les cellules dendritiques jouent ainsi un rôle important dans l'activation et la potentialisation de la réponse antigénique spécifique. Ce rôle de CPA stimule la production de différentes cytokines dont l'IFN-gamma et l'IL-2. (6)

- Les cellules NK sont des lymphocytes du système immunitaire inné capables de détruire les cellules tumorales et les cellules infectées. Elles sécrètent des cytokines dont IFN-gamma, TNF-alpha et IL-2 qui participent à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative. (7)

Les cytokines produites par les NK et les CPA ont différentes actions :

- L'IFN-gamma favorise la réponse des LT CD8 cytotoxiques, des lymphocytes Th1 et stimule les cellules NK
- L'IL-2 est quant à elle indispensable pour l'activation et la prolifération des LT et potentialise l'action des cellules NK (8)

La diminution du taux d'IFN-gamma et d'IL-2 entraîne la réduction du nombre et l'altération de la fonction des cellules dendritiques par le microenvironnement tumoral et de leur capacité à présenter l'antigène via une diminution de l'expression des molécules CMH-II à leur surface. De plus, la production d'IL-6, d'IL-10 et de TGFβ par le myélocyte inhibe l'activation des cellules dendritiques. Tout ceci concourt à une diminution de la stimulation des LT.

La diminution du taux d'IFN-gamma ainsi que l'augmentation de sécrétion de TGF-β, d'IL-10 et d'IL-6 ont une répercussion sur les cellules NK. Il en résulte une altération de la fonction des cellules NK et une baisse de leur efficacité. De plus, l'expression de molécules de CMH-I à la surface des cellules myélomateuses entraîne une résistance à leur lyse par ces cellules NK.

Immunité acquise

Les lymphocytes sont des cellules dites immunologiques, elles jouent un rôle majeur dans la réponse du système immunitaire. Ils sont de deux types :

- Les lymphocytes de type B produits au niveau de la moelle osseuse (organe lymphoïde primaire)
- Les lymphocytes de type T produits au niveau du thymus (organe lymphoïde primaire)
- Les lymphocytes B participent à la réponse immunitaire acquise grâce à leur production d'anticorps. Ces anticorps jouent plusieurs rôles. Ils capturent et bloquent les antigènes envahisseurs de façon à ce qu'ils ne puissent pas exercer leurs effets nocifs.
- Les lymphocytes T sont aussi des cellules essentielles du système immunitaire, ils sont chargés d'amplifier ou de freiner la réponse immunitaire. La production des précurseurs des lymphocytes T s'effectue dans la moelle osseuse tandis que la maturation de ces lymphocytes immatures s'effectue dans le thymus. A l'issue de cette maturation, plusieurs lymphocytes T peuvent émerger.
 - Les lymphocytes T *helpers* (Th), ils sont dits auxiliaires car ils agissent avec d'autres cellules (macrophages, lymphocytes B). Il y en a plusieurs types : Th1, Th17, Th2...
 - Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8) qui détruisent directement les cellules infectées
 - Les lymphocytes T régulateurs qui interviennent en fin de réaction immunitaire pour la réguler (9)

En situation physiologique, il existe un équilibre entre la réponse Th1/Th17/Th2 des lymphocytes T CD4 et de la réponse des lymphocytes T régulateurs (Treg). Toutes ces actions sont en partie possibles grâce à la sécrétion de différentes cytokines dont l'IFN-gamma. (10)

Malgré tous ces mécanismes de surveillance, le MM échappe au système immunitaire et établit un environnement immun privilégié.

L'augmentation de la sécrétion de TGF- β , d'IL-10 et d'IL-6 et la diminution d'IFN-gamma et d'IL-2, concourt à réduire le nombre de LT CD4, rend la réponse cytotoxique des LT CD8 dysfonctionnelle, induit la prolifération des LT reg et permet un profil cytokinique Th1/Th2 anormal, déviant ainsi la réponse immunitaire vers la réponse Th 2 moins anti-tumorale. Tout ceci entraîne la suppression de la réponse T anti-tumorale.

De plus, l'augmentation de TGF- β réduit le nombre et altère la fonction des LB, induisant une altération de la réponse médiée par les anticorps.

Microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral est favorisé par une perturbation de la production des cytokines et des facteurs de croissance. Ceci est en faveur du développement tumoral ainsi que du dérèglement de la structure stromale et du microenvironnement tumoral. Dans le MM, les interactions entre les cellules myélomateuses et leur microenvironnement jouent un rôle crucial dans le développement et la progression tumorale.

Des dérèglements et des mutations (notamment des translocations) génétiques peuvent survenir dans différents gènes, conduisant à la différenciation des LB en cellules myélomateuses. IRF4 est un facteur de transcription impliqué dans l'activation des LB et la différenciation des plasmocytes. Physiologiquement, IRF4 forme une boucle autorégulatrice positive avec le gène MYC lors de l'activation normale des lymphocytes B. MYC est inhibé dans les plasmocytes normaux, conduisant à l'autorégulation d'IRF4. IRF4 est un facteur de transcription impliqué dans l'activation des LB et la différenciation des plasmocytes. Le gène MYC, lui, est impliqué dans les processus de croissance, de prolifération, de différenciation et de métabolisme cellulaire. (11)

Dans le MM, MYC est surexprimé, conduisant à l'augmentation d'IRF4 et ainsi à l'augmentation de sa propre expression (boucle autorégulatrice positive). Il joue donc un rôle majeur dans le développement des cellules myélomateuses, favorisant ainsi l'invasion plasmocytaire et la pathogenèse du MM (à la fois son initiation et sa progression). (12)

Les cellules myélomateuses, stromales et immunitaires produisent alors différents médiateurs dont les cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF- β , ainsi que la cytokine pro-inflammatoire IL-6. Les différents médiateurs produits présents dans le microenvironnement tumoral tels que le VEGF favorisent le développement tumoral (la croissance, la prolifération, la survie, l'adhésion, l'angiogenèse et la migration des cellules myélomateuses). (13)

Les cellules myélomateuses interagissent directement avec le microenvironnement via des récepteurs de surface et des molécules d'adhésion.

Ces altérations du microenvironnement et ces différents médiateurs contribuent :

- A l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire
- Au développement tumoral.

Résorption osseuse

Les altérations du microenvironnement tumoral et les différents médiateurs produits par les cellules myélomateuses contribuent aux manifestations cliniques du MM tels que la formation de lésions osseuses.

Le tissu osseux est en perpétuel renouvellement ; il existe une balance entre la formation osseuse assurée par les ostéoblastes et la résorption osseuse assurée par les ostéoclastes.

Dans le MM, les médiateurs comme IL-6, IL-10 et TGF- β dérèglent la balance ostéoclastes/ostéoblastes avec :

- Une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes
- Une diminution du nombre d'ostéoblastes.

Ces deux phénomènes conduisent au développement de lésions lytiques et à la progression tumorale. (14)

Prise en charge thérapeutique

La croissance et la survie des cellules tumorales est dépendante du microenvironnement et de l'échappement des cellules tumorales à l'immuno-surveillance. Plusieurs facteurs contribuent à l'établissement et au maintien d'un environnement immunosuppresseur permettant la progression de la tumeur.

Le MM est une pathologie hétérogène dans laquelle il est nécessaire de cibler à la fois directement la tumeur et l'environnement immunitaire. Le but des thérapeutiques est donc de réduire la charge tumorale et de rétablir la fonction immunitaire. (15)

Les objectifs de la prise en charge seront :

- L'allongement de la durée des périodes de rémission
- L'augmentation de la durée de la survie
- L'amélioration de la qualité de vie.

Évaluation initiale

L'évaluation initiale est réalisée pour déterminer l'indication à l'introduction du traitement et permet une évaluation du pronostic. Dans ce cadre, des lésions osseuses lytiques sont recherchées par radiographie. Une IRM du rachis peut être effectuée si la radiographie est normale ou bien s'il y a une suspicion de compression de la moelle épinière. En complément des imageries, un bilan complet est réalisé, comprenant : une NFS, VS, dosage de l'urée, créatinémie, calcémie, bêta2-microglobulinémie et albumine sérique.

La classification de Durie-Salmon est utilisée pour interpréter les résultats et stratifier le MM :

Tableau I : Classification de Durie-Salmon (16)

Paramètres	Stade I (tous les critères ci-dessous)	Stade II (un ou plusieurs critères ci-dessous)	Stade III (un ou plusieurs critères ci-dessous)
Hb (g/dL)	>10	8,5 à 10	<8,5
Calcium (mmol/L)	<3	<3	>3
Ig monoclonale (g/L)	IgA <30 IgG <50	IgA : 30 à 50 IgG : 50 à 70	IgA > 50 IgG > 70
Chaîne légère urinaire (g/24h)	<4	4 à 12	>12
Radios du squelette	Os normal ou lésion osseuse unique		3 lésions osseuses lytiques

Traitement des patients > 65 ans ou non éligibles à la greffe :

A ce jour, en première ligne, il existe deux associations de traitements de référence :

- Association MPT : Melphalan-Prednisone-Thalidomide
- Association MPV : Melphalan-Prednisone-Bortézomib (17)

Melphalan

Le Melphalan est un antinéoplasique cytotoxique immunosuppresseur et plus particulièrement un agent alkylant appartenant au groupe des moutardes azotés.

- Per os, la posologie est de 0,15 à 0,25 mg/kg par jour pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est renouvelé toutes les 6 semaines.
- Par voie IV, la dose est de 100 à 200 mg/m² de surface corporelle (environ 2,5 à 5 mg/kg) répartie en 1 ou 2 jours consécutifs.

Les effets secondaires les plus fréquents sont de type hématologique (neutropénie ou thrombopénie), digestif (nausées, vomissements), allergique. (18)

Prednisone

La Prednisone est un corticoïde (forme synthétique de la cortisone qui est une hormone naturellement sécrétée par les glandes surrénales) utilisé dans le traitement du MM en association pour contrôler la douleur et freiner l'évolution de la maladie. La posologie est de l'ordre de 2 mg/kg par jour pendant 4 jours, toutes les 6 semaines. En ce qui concerne les effets indésirables, ils sont dose-dépendants (dose journalière et dose cumulée). Ils peuvent être hydro-électrolytiques, endocriniens et métaboliques (diabète), musculo-squelettiques (ostéoporose, atrophie cutanée, amyotrophie et ostéonécrose de la tête fémorale), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome). (19)

Thalidomide

Le Thalidomide est un immunomodulateur (famille qui sera vue plus en détails dans une autre partie) utilisé en traitement de première ligne standard chez le sujet âgé.

La dose recommandée est de 200 mg par jour, en prise unique de préférence le soir. L'un des effets les plus graves du Thalidomide est le risque de neuropathies avec troubles de la sensibilité. La toxicité est liée au cumul des doses. (20)

Bortézomib

Le Bortézomib est un inhibiteur du protéasome qui réduit la prolifération et la survie des cellules malignes, il induit l'apoptose des cellules myélomateuses (et sera vu plus en détails dans une autre partie).

Ces traitements sont administrés selon des cycles de 3 à 6 semaines. Ils sont poursuivis jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

Traitement des patients < 65 ans :

Le traitement de référence et de première intention chez le sujet jeune est l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'un traitement d'induction (dexaméthasone à forte dose associée au thalidomide et/ou au Bortézomib). Le traitement d'induction, court (3-4 cycles), vise à diminuer la masse tumorale. Suite à cela, les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées dans le sang périphérique par 1 ou 2 cytophérèses après stimulation par *Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)* ou cyclophosphamide + G-CSF.

La durée de l'ensemble du traitement est d'environ 6 mois. (17)

Dexaméthasone

L'acétate de dexaméthasone est un glucocorticoïde fortement dosé. La posologie est de 40 mg par jour à prendre en 1 prise. Le rythme d'administration varie selon le protocole thérapeutique. Le risque infectieux et l'éventuelle survenue de troubles digestifs ne sont pas négligeables. (21)

En parallèle de ces différents traitements, des traitements symptomatiques peuvent être mis en place tels que les biphosphonates (notamment, en cas de manifestations osseuses cliniques et/ou d'hypercalcémie), de l'érythropoïétine (en cas d'anémie) ou bien d'antalgiques (en cas de douleurs). Les lésions osseuses peuvent cependant nécessiter des traitements plus lourds comme de la chirurgie ou de la radiothérapie en fonction de leur localisation.

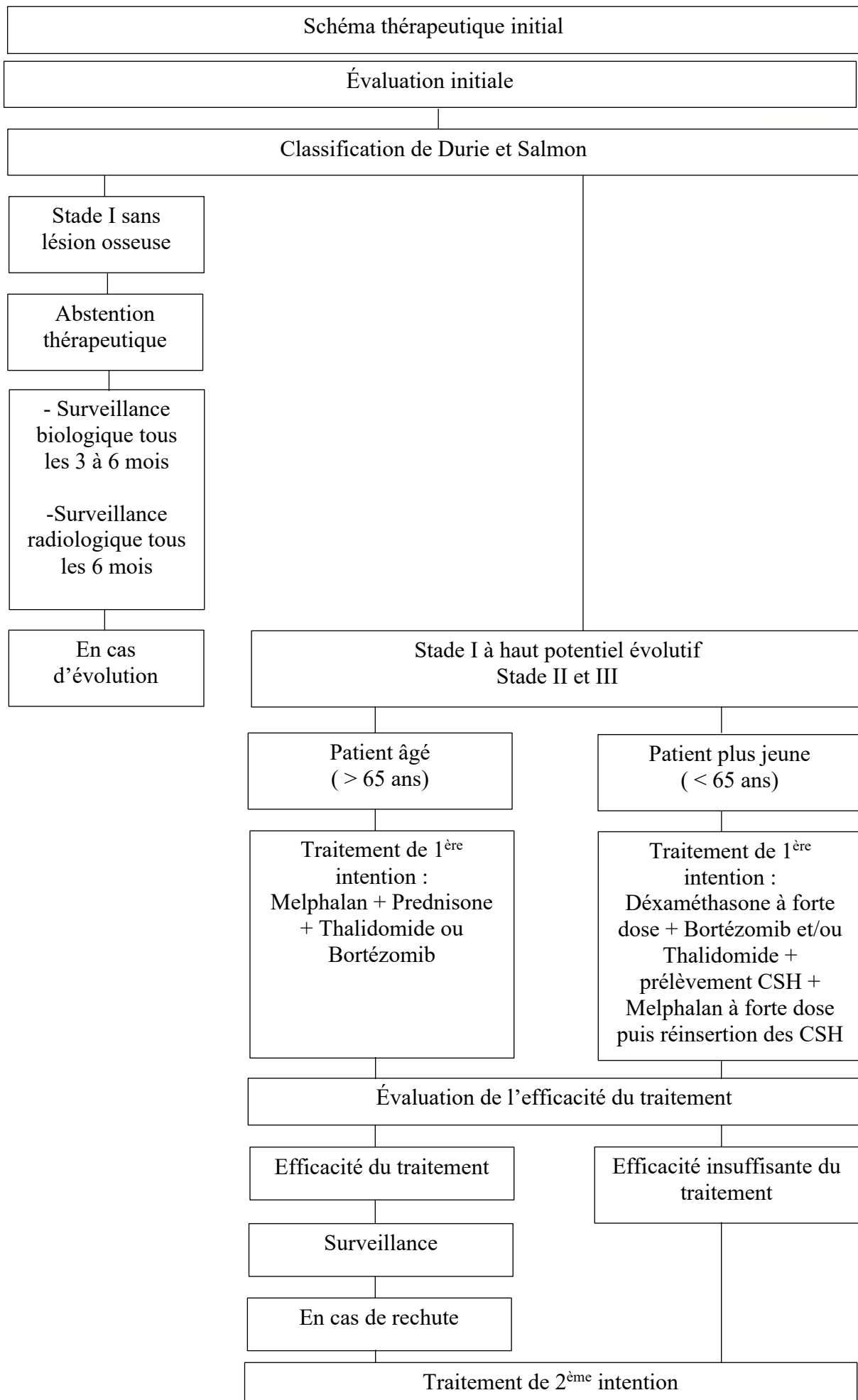


Figure 2 : Schéma initial de prise en charge

Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation est basée sur l'électrophorèse du sang et des urines et plus particulièrement sur le suivi des pics monoclonaux sériques ou urinaires. Une rémission partielle est définie par une diminution de la gammaglobuline monoclonale sérique $> 50\%$ et/ou de sa réduction dans les urines de 24h $> 90\%$. Une très bonne rémission partielle est définie par la disparition dans le sang du pic monoclonal ou par sa diminution $> 90\%$, ou dans les urines par un composant monoclonal < 100 mg/24h, mais avec une immunofixation positive. (22) En parallèle, un suivi de la plasmocytose médullaire est réalisé ($< 10\%$).

Notion de résistance

La résistance à une chimiothérapie peut être acquise ou bien de novo. Lorsque cette résistance est acquise, cela peut être dû à plusieurs processus tels que l'expression de nouvelles pompes d'efflux de la molécule en question, un métabolisme accru de la molécule, une altération de la cellule cible et/ou une apoptose. Dans le cadre d'une résistance de novo, elle est présente avant toute exposition à la molécule puis sélectionnée pendant le traitement.

De plus, le microenvironnement de la moelle osseuse est riche, notamment composé de matrice extra-cellulaire, de protéines (laminine, fibronectine et collagène), de facteurs solubles (cytokines, facteurs de croissance, chimiokine), de cellules hématopoïétiques (cellules myéloïdes, LT, LB, NK) et non hématopoïétiques (fibroblastes, ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales, progéniteurs...). Il facilite la prolifération des cellules myélomateuses et les protège contre les médicaments utilisés pour traiter le myélome multiple. (23)

Notion de rechute

Les connaissances sont limitées quant aux mécanismes de rechute ; , l'hypothèse la plus probable serait que la grande majorité des patients rechutent en raison de la persistance des cellules myélomateuses résiduelles – communément appelée maladie résiduelle minime (MRM). La MRM est le terme utilisé pour décrire les cellules myélomateuses qui subsistent dans la moelle osseuse suite au traitement. Leur présence est décelée en si faibles taux, qu'elles ne sont pas détectables lors des analyses traditionnelles du sang ou de la moelle osseuse. La MRM représente une mesure potentiellement très importante pour établir l'efficacité du traitement. Toutefois, des analyses plus judicieuses et normalisées sont nécessaires pour qu'elle devienne une mesure clinique courante. (24)

La rechute peut être caractérisée par plusieurs facteurs, notamment :

- la réapparition de la protéine monoclonale dans le sang ou les urines en cas de réponse complète ou par la progression du pic de 25% en cas de réponse incomplète (réapparition de plasmocytes dans la moelle osseuse >10%).
- la présence de signes de progression clinique tels que des lésions osseuses, une hypercalcémie...
- l'apparition d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse ou de lésions osseuses
- l'augmentation de la taille d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse existante, ou des lésions osseuses
- une hypercalcémie supérieure à 11,5 mg/dl (2,65 mmol/L)
- une diminution du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl par rapport au taux de base, non expliquée par un autre mécanisme
- une élévation de la créatinine sérique à 20 mg/l ou plus (25)

Ces différentes phases de rechute nécessitent un nouveau traitement et souvent, le saut d'une ligne thérapeutique. Si le traitement précédent n'a pas été suffisant, alors le traitement suivant sera constitué en tout ou en partie par de nouvelle(s) molécule(s).

Tableau II : Schéma thérapeutique

- 65 ans	+ 65 ans
Première ligne	
<ul style="list-style-type: none"> Dexaméthasone + Bortezomib (ou Thalidomide) <ul style="list-style-type: none"> Prélèvement CSH Melphalan à forte dose (Alcaloïde) Autogreffe des CSH préalablement prélevées 	<ul style="list-style-type: none"> Melphalan + Prednisone (+ Thalidomide ou Bortezomib)
Si efficacité insuffisante	Si rechute
Deuxième ligne	
Dexaméthasone + Lenalidomide (IMiDs) (+ Bortezomib)	
Troisième ligne	
Dexaméthasone + Pomalidomide (IMiDs) (+ Bortezomib)	
Ajout possible dès la deuxième ligne d'Anticorps monoclonaux (AcMo anti CD38 ou anti SLAMF7)	
Quatrième ligne	
Dexaméthasone + IMiDs + AcMo anti CD38 (+ Bortezomib)	
Cinquième ligne	
Belantamab-Mafodotin	

Traitements spécifiques

L'association de traitements aux mécanismes d'action différents et pléiotropes peut permettre d'augmenter l'efficacité des traitements, notamment chez les patients présentant des rechutes suite à des résistances aux médicaments utilisés.

L'arsenal des thérapies ciblées dans le myélome multiple comporte plusieurs classes thérapeutiques aux propriétés pharmacologiques différentes. Utilisées en association, leurs mécanismes d'action sont complémentaires et permettent une meilleure prise en charge de la maladie.

Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs (IM) comprennent le Thalidomide, le Lénalidomide et le Pomalidomide. Ils possèdent à la fois des propriétés cytotoxiques pour les cellules myélomateuses et des effets immunomodulateurs et pléiotropes qui vont participer au rétablissement du système immunitaire.

- Effets cytotoxiques directs :

Grâce à la liaison des immunomodulateurs au complexe Cereblon (ubiquitine E3 ligase), il est observé une augmentation de l'affinité du Cereblon pour les facteurs de transcription IKAROS et AIOLOS ainsi qu'une dégradation des facteurs de transcription IKAROS et AIOLOS par ubiquitination puis protéolyse (Figure 3). (26)

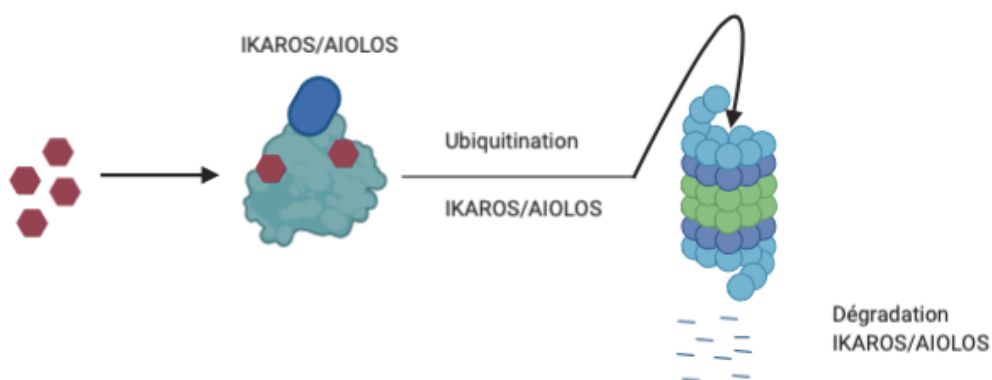


Figure 3 : Mécanisme de dégradation d'IKAROS et AIOLOS par les IM

En parallèle, une diminution de l'expressions MYC et IRF4 est observée.

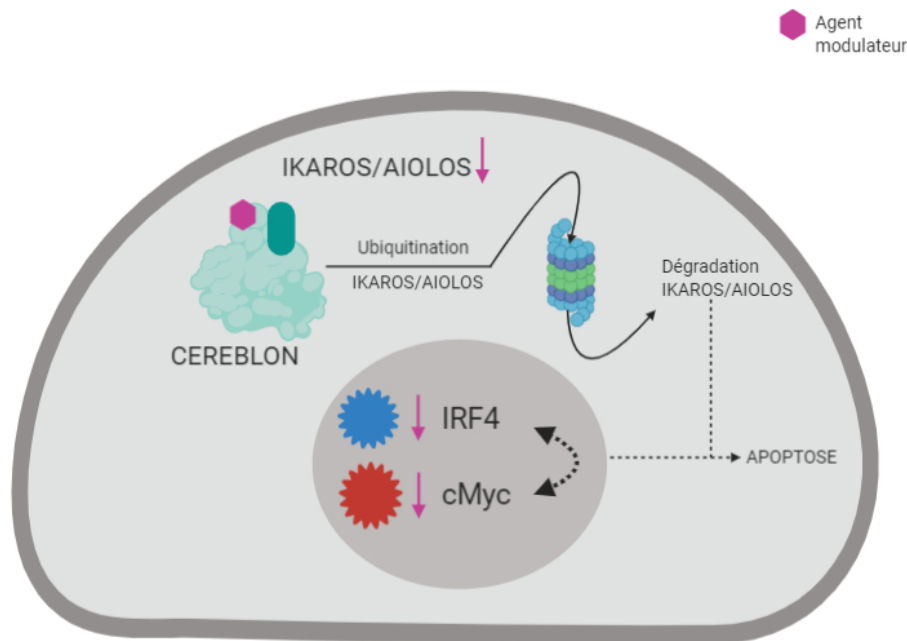


Figure 4 : Actions des IM dans le plasmocyte tumoral

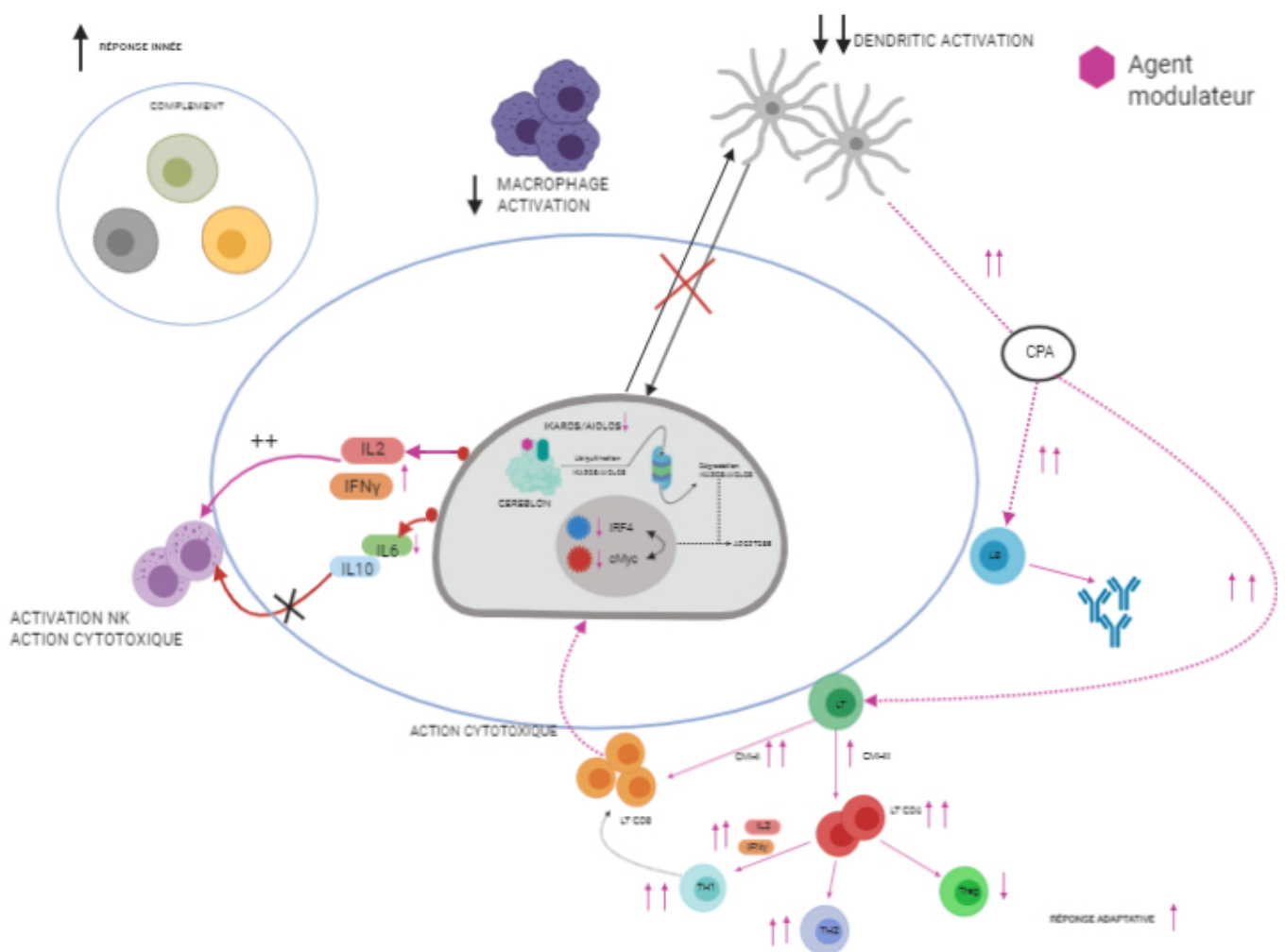
La diminution de la synthèse de cMyc, d'IRF4, de VEGF, d'IGF1 et d'IL6 grâce aux immunomodulateurs entraîne une inhibition de contact entre la cellule myélomateuse et les cellules stromales et endothéliales. L'environnement tumoral est de ce fait moins favorable à la croissance de la cellule myélomateuse. (26)

Ces phénomènes concourent à l'apoptose des cellules myélomateuses. (Figure 4)

- Effets immunomodulateurs

L'effet immunomodulateur a pour but de rétablir la fonction immunitaire. Différents médiateurs sont impliqués, les IM vont entraîner une diminution de synthèse des IL-10 et IL-6 au profit d'IL-2 et IFN-gamma, cela aura pour conséquence une multiplication et une ré-activation des cellules NK. (8) Pour rappel, IL-2 est indispensable pour l'activation et la prolifération des LT et potentialise l'action des cellules NK. IFN-gamma pour sa part favorise la réponse des LT CD8 cytotoxiques, des lymphocytes Th1 et stimule les cellules NK.

La diminution de l'expression de molécules d'adhésion et la diminution de la production d'IL-6 par les immunomodulateurs entraînent une diminution des interactions entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement. (27) (Figure 5)



Page 36 sur 78

Le traitement par immunomodulateur est un des socles du traitement du MM car, en plus d'assurer une action sur l'environnement tumoral, il stimule l'immunité résiduelle. Cette double action permet de minimiser le risque de persistance de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse.

Le Thalidomide

Le Thalidomide possède des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, voire antitumorales. Les essais *in vitro* et les études cliniques réalisées suggèrent que son action serait liée à l'inhibition de la production de *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α), à une intervention sur les molécules de surface impliquée dans la migration des leucocytes, mais aussi à une activité anti-angiogénique. Le Thalidomide agirait sur les molécules d'adhésion des cellules tumorales aux cellules stromales. Il induirait également une apoptose des cellules myélomateuses et un arrêt de leur croissance.

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 son effet sédatif.

La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement car il peut majorer certains effets indésirables du médicament, notamment la somnolence et les vertiges. Le Thalidomide peut également entraîner des troubles du désir sexuel, des manifestations cutanées ainsi que des neuropathies périphériques. Des céphalées ou des troubles de l'humeur peuvent survenir pendant le traitement ; il existe aussi un risque d'accident thromboembolique veineux qui est proportionnel au nombre de molécules dans la thérapie (augmentation du risque si le Thalidomide est prescrit avec la Dexaméthasone ou la Doxorubicine).

Une surveillance hématologique étroite (NFS, hémogrammes) est requise pendant toute la durée du traitement car les neutropénies sont souvent observées avec le Thalidomide. (28)

Le Lénalidomide

Le Lénalidomide est un immunomodulateur qui a trois actions principales : stimuler (en aidant le système immunitaire à identifier et éliminer les cellules myélomateuses), cibler (élimination directe des cellules myélomateuses) et affaiblir (prévient le développement de nouvelles cellules myélomateuses en empêchant l'arrivée de sang à la cellule).

Il est utilisé comme traitement dans le MM en association avec la Dexaméthasone (chez les patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement) ou en traitement d'appoint après une greffe autologue de CSH. Depuis 2017, le Lénalidomide possède une AMM dans le traitement du MM non préalablement traité chez les adultes non-éligibles à une autogreffe.

Le Lénalidomide 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 traitement par le 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 $50 \times 10^9/L$.

Les effets secondaires décrits 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. (29)

Le Pomalidomide

Le Pomalidomide est un immunomodulateur similaire au Lénalidomide qui agit selon trois critères : stimuler (restaure les fonctions immunitaires de certaines cellules), cibler (cible et

élimine les cellules myélomateuses alors réfractaires au Lénalidomide) et affaiblir (en privant les cellules myélomateuses d'apport sanguin).

Le Pomalidomide est souvent prescrit en association avec la Dexaméthasone dans le traitement du MM chez le patient ayant déjà reçu deux lignes de traitement comprenant le Lenalidomide et un inhibiteur du protéasome. Il a des propriétés immunomodulatrices similaires au Lenalidomide et peut donc renforcer la réponse thérapeutique après l'émergence d'une résistance au Revlimid®.

Le traitement par Pomalidomide s'administre par voie orale, avec quatre dosages disponibles : 1mg, 2mg, 3mg et 4mg. Il ne peut être initié qu'avec un taux de neutrophiles supérieur à $1,0 \times 10^9/L$ et une numération plaquettaire supérieure à $50 \times 10^9/L$.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des affections hématologiques (anémie, neutropénie et thrombopénie), des troubles généraux (fatigue, œdème), des infections et pneumonies ainsi que des neuropathies périphériques. (30)

Changer d'IMiDs (Lenalidomide -> Pomalidomide) diminue le risque de développer des résistances et accentue la réponse du traitement sur les cellules myélomateuses. Le traitement par IMiDs est un des socles du traitement du MM car, en plus d'assurer une action sur l'environnement tumoral, il stimule l'immunité résiduelle. Cette double action permet de minimiser le risque de subsistance de cellules myélomateuses résiduelles dans la moelle osseuse.

Inhibiteur du protéasome

Le protéasome est un complexe multienzymatique responsable de la dégradation des protéines ubiquitinées et contribuant au maintien de l'homéostasie protéique dans la cellule. Les cellules cancéreuses sont dépendantes du protéasome pour la destruction des protéines anormales et mutantes. Elles sont donc sensibles à son inhibition.

L'inhibition du protéasome a de multiples effets expliquant son activité anti myélomateuse.
(31)

L'inhibiteur du protéasome a plusieurs activités :

- La diminution de la prolifération et de la survie des cellules myélomateuses grâce à l'inhibition de la dégradation de l'I κ B, la séquestration de NF- κ B par son inhibiteur dans le cytosol et l'inhibition de l'activité de NF- κ B.
- L'arrêt du cycle cellulaire par l'inhibition de la dégradation des inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes
- L'apoptose des cellules myélomateuses grâce à l'accumulation de protéines mal conformées dans les cellules, à la génération de stress cellulaire (d'autant plus dans les cellules myélomateuses qui produisent beaucoup de protéines) ainsi que l'induction de composés pro-apoptotiques (Unfolded Protein Response). (Figure 6)

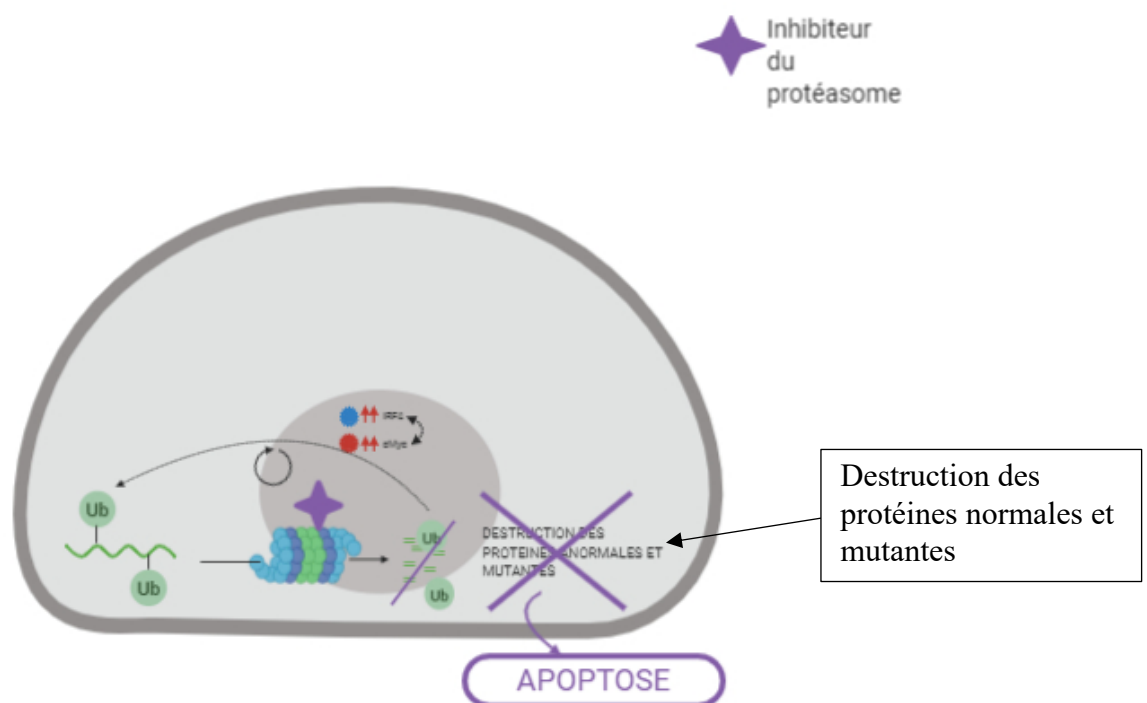


Figure 6 : Mécanisme intra-plasmocytaire d'un inhibiteur du protéasome

L'inhibiteur du protéasome a également un rôle sur l'environnement tumoral de la cellule myélomateuse :

- L'inhibition de la sécrétion de cytokines entraîne une diminution de l'IL-6 qui joue un rôle critique dans la prolifération et la survie cellulaire des cellules myélomateuses.
- L'inhibition de la sécrétion de VEGF conduit à l'arrêt de l'angiogenèse et appauvrit les ressources sanguines des cellules myélomateuses.
- La diminution des interactions entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement est possible grâce à une diminution de l'expression des molécules d'adhésion.

Le Bortézomib

Le Bortézomib appartient à une nouvelle génération de traitement anti-MM qui agit en ciblant spécifiquement des récepteurs, des protéines et des voies de signalisation. Les cellules cancéreuses ont généralement une activité protéasique supérieure aux cellules normales et sont donc plus sensibles à un traitement par un inhibiteur. Le Bortézomib (acide dipeptidyl boronic) est un inhibiteur réversible du protéasome qui cible les sites *chymotrypsin-like* et *caspase-like* des sous-unités du protéasome 26S dans la cellule, tout en ayant un impact minime sur les sites *trypsin-like*. Cet inhibiteur agit à travers différents mécanismes pour supprimer l'expansion tumorale, la survie cellulaire et l'angiogenèse. (32)

Le Bortézomib est utilisé en monothérapie ou en association à la Doxorubicine 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/m² 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 effets indésirables les plus fréquents sont la thrombopénie et la neuropathie périphérique. Ils peuvent imposer une diminution des doses de Bortézomib. Une toxicité non hématologique de grade 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 la toxicité, à une dose réduite de 25 %. En cas d'apparition d'une neuropathie de grade 4, le traitement par Bortézomib doit être interrompu totalement. (33)

Anticorps monoclonaux

Anticorps anti-CD38

CD38 est un récepteur de surface fortement exprimé par les cellules myélomateuses et relativement faiblement exprimé par les cellules saines. (34) Les anticorps monoclonaux anti-CD38 se lient ainsi aux cellules myélomateuses via le CD38. Les Ac anti-CD38 exercent une action cytotoxique directe et une action immunomodulatrice.

- Actions cytotoxiques directes (fragment Fc dépendants) :
- CDC (*Complement-Dependant Cytotoxicity*) : une interaction se crée entre le fragment Fc des anti-CD38 et la protéine C1q du complément, de cette interaction résulte une activation des autres protéines du complément et une formation de complexes d'attaque membranaire (CAM). Ces actions conduisent à la mort des cellules myélomateuses ainsi

qu'au recrutement de cellules immunitaires effectrices par les molécules du complément C3a et C5a. (Figure 7)

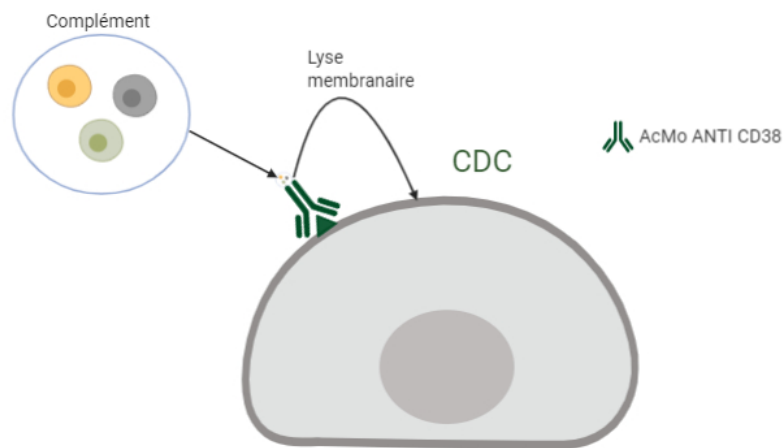


Figure 7 : Mécanisme d'action CDC de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

- ADCP (*Antibody-Dependant Cellular Phagocytosis*) : Dans ce mécanisme, la reconnaissance du fragment Fc des anti-CD38 par les monocytes, les macrophages, les PNN ou bien les cellules dendritiques entraîne la phagocytose des cellules myélomateuses et donc leur destruction. (Figure 8)

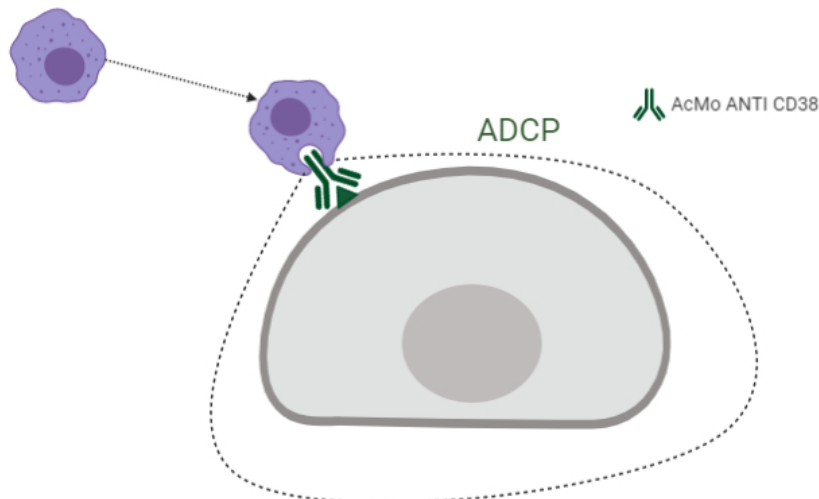


Figure 8 : Mécanisme d'action ADCP de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

- ADCC (*Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity*) : Il s'agit ici de la lyse des cellules myélomateuses suite à la reconnaissance du fragment Fc des anti-CD38 par les cellules NK. (Figure 9)

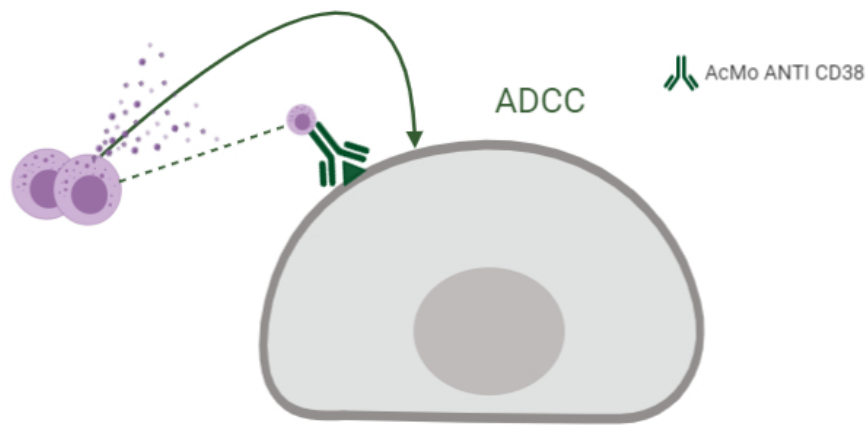


Figure 9 : Mécanisme d'action ADCC de l'anticorps anti-CD38 sur le plasmocyte tumoral

- PCD (*Programmed Cell Death*) : Le fragment Fc des anti-CD38 vient se fixer sur le récepteur de surface, la cellule myélomateuse internalise le complexe qui passe alors dans l'endosome, puis le lysosome. L'anticorps relâche la molécule d'intérêt dans la cellule, elle vient s'intercaler dans l'ADN et dans les microtubules, entraînant l'apoptose de la cellule. (34) (Figure 10)

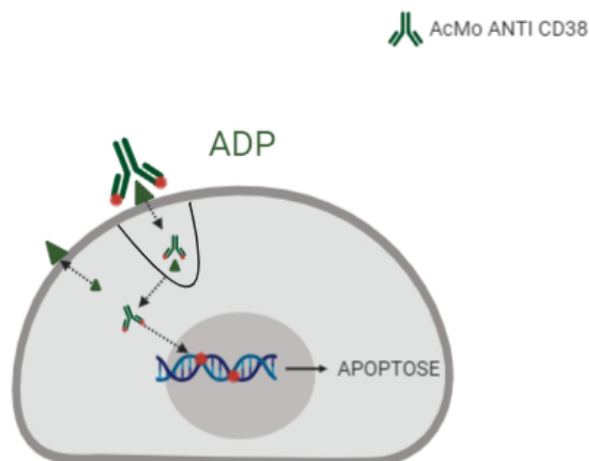


Figure 10 : Mécanisme d'action PCD de l'anticorps anti-CD38 (= ADP) sur le plasmocyte tumoral

- Effets immunomodulateurs :

Quelques autres types cellulaires tels que les Treg expriment CD38 à leur surface et sont éliminés par les mêmes mécanismes que les cellules myélomateuses après fixation des anti-CD38. Cette élimination engendre une expansion des LT CD4 et CD8, tout ceci concourt au rétablissement de la fonction immunitaire. (35)

Le Daratumumab

Le Daratumumab est un anticorps monoclonal humain qui cible la protéine CD38. Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire qui se situe sur la surface des plasmocytes, des cellules NK, mais surtout en grande quantité à la surface des plasmocytes tumoraux. Le Daratumumab agit directement sur les plasmocytes tumoraux en induisant leur apoptose, il induit la lyse de ces cellules par action du complément et par action cytotoxique des anticorps ainsi que la phagocytose des cellules CD38+. Le Daratumumab agit également sur le micro-environnement tumoral en diminuant la production de molécules immunosuppressives grâce à l'inhibition de l'activité enzymatique du CD38 sur les plasmocytes tumoraux ; il inhibe également les cellules Treg pour diminuer le blocage des cellules cytotoxiques contre les cellules du MM.

Le Daratumumab est le premier anticorps monoclonal qui a montré une efficacité encourageante chez les patients réfractaires aux lignes de traitement précédentes dans le MM.

Le Daratumumab est indiqué en monothérapie chez les patients atteints de MM en rechute ou réfractaires, ayant déjà reçu un IP et un agent immunomodulateur et dont les symptômes de la maladie ont 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. Le Daratumumab a obtenu l'AMM en mai 2016.

La dose recommandée est de 16 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse selon un schéma prédéfini. Une prémédication préventive peut être administrée pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion (corticoïde, antipyrétique ou antihistaminique).

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. (36)

Anticorps conjugué

Belantamab-Mafodotin

Le Belantamab-Mafodotin est un anticorps anti-BCMA (Belantamab) conjugué à un agent mitotique (Mafodotin). Le BCMA est l'antigène de maturation des cellules B ; il est exprimé sur les lymphocytes B différenciés et surexprimés sur les plasmocytes malins. Cet anticorps conjugué agit selon 3 mécanismes d'action, PCD (*Programmed Cell death*), ADCC (*Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity*) et inhibition du signal du récepteur BCMA. (37)

- PCD (*Programmed Cell Death*) : Le fragment Fc de Belantamab-Mafodotin vient se fixer sur le récepteur BCMA du plasmocyte malin, la cellule myélomateuse internalise le complexe qui passe alors dans l'endosome, puis le lysosome. L'agent mitotique Mafodotin est relâché dans la cellule et vient s'insérer dans l'ADN et plus particulièrement dans les microtubules, entraînant l'apoptose de la cellule. (38) (Figure 11)

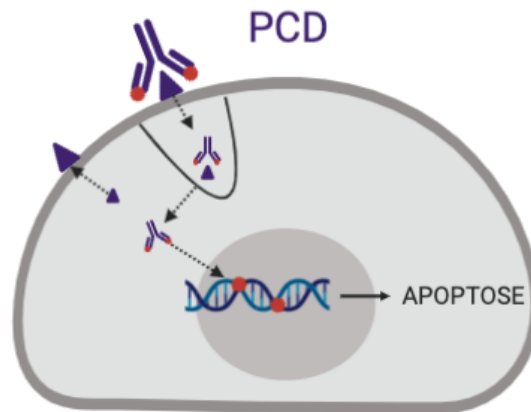


Figure 11 : Mécanisme d'action PCD du Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

- ADCC (*Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity*) : Il s'agit ici de la lyse des cellules myélomateuses suite à la reconnaissance du fragment Fc de Belantamab-Mafodotin par les cellules NK. (39) (Figure 12)

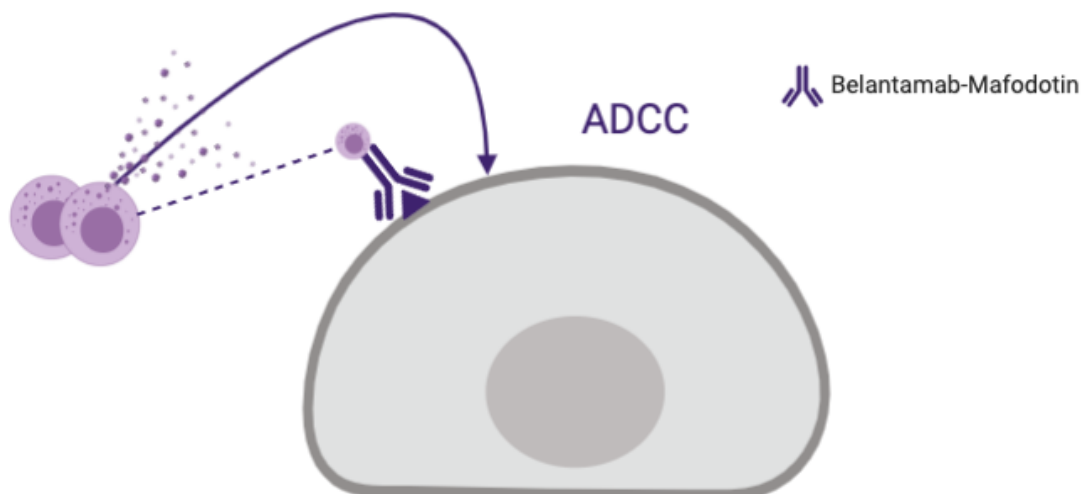


Figure 12 : Mécanisme d'action ADCC du Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

- Inhibition de signal du récepteur BCMA : En se fixant au récepteur BCMA le Belantamab-Mafodotin empêche son activité, en inhibant le signal de ce récepteur il concourt à l'apoptose de la cellule. (39) (Figure 13)

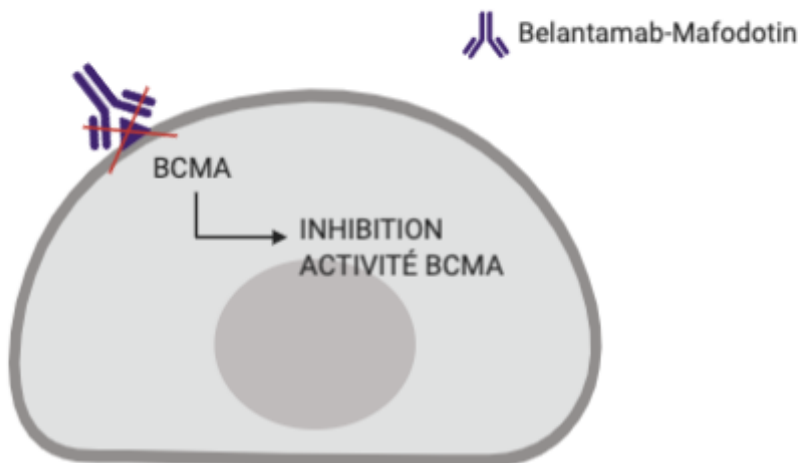


Figure 13 : Mécanisme d'inhibition du BCMA par Belantamab-Mafodotin sur le plasmocyte tumoral

Le Belantamab-Mafodotin est indiqué en monothérapie pour les patients atteints de MM ayant déjà reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. Il est indiqué lorsque la maladie est réfractaire à une des précédentes thérapies et/ou que la maladie a progressé lors du dernier traitement.

La dose recommandée est de 2,5 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Des adaptations posologiques peuvent toutefois être mises en place en cas d'effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets indésirables cornéens tel qu'une kératopathie ou des modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique, une vision floue et des symptômes de sécheresse oculaire. En plus des événements oculaires, des événements thrombopéniques ont été rapportés, pouvant entraîner des saignements graves, y compris des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes. (40)

Synergie d'un immunomodulateur et d'un inhibiteur du protéasome (IP)

- Les immunomodulateurs, grâce à leurs effets cytotoxiques, induisent l'apoptose des cellules myélomateuses par activation de facteurs pro-apoptotiques et par diminution de l'expression de IRF4, MYC et renforcent ainsi l'effet cytotoxique des IP. (Figure 14)
- Les IP permettent, en combinaison avec les immunomodulateurs, de surpasser l'avantage de croissance cellulaire conféré par le micro-environnement tumoral aux cellules myélomateuses. (Figure 15)
- Les immunomodulateurs stimulant les lymphocytes T et les cellules NK permettent de contrer l'immunosuppression induite par les IP.
- Les immunomodulateurs et les IP ont montré une augmentation de l'apoptose des cellules tumorales et une diminution de la prolifération cellulaire. (41)

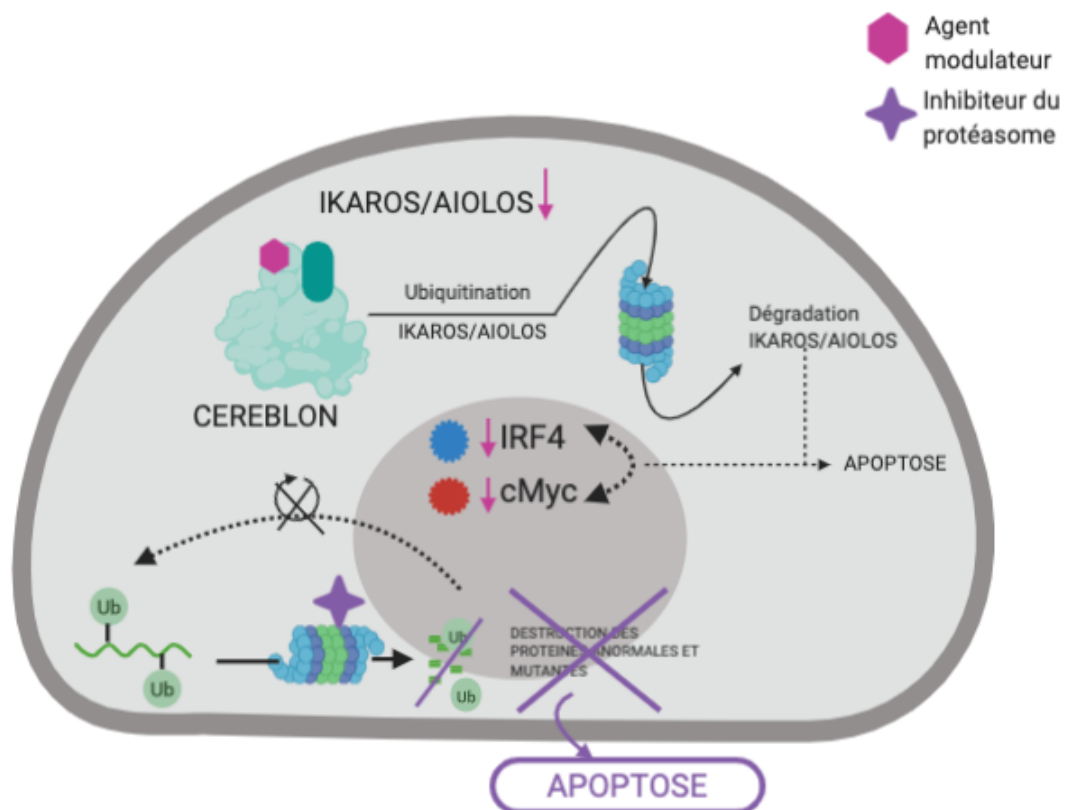


Figure 14 : Mécanismes d'actions intra-plasmocytaire par l'association d'un agent modulateur et d'un IP

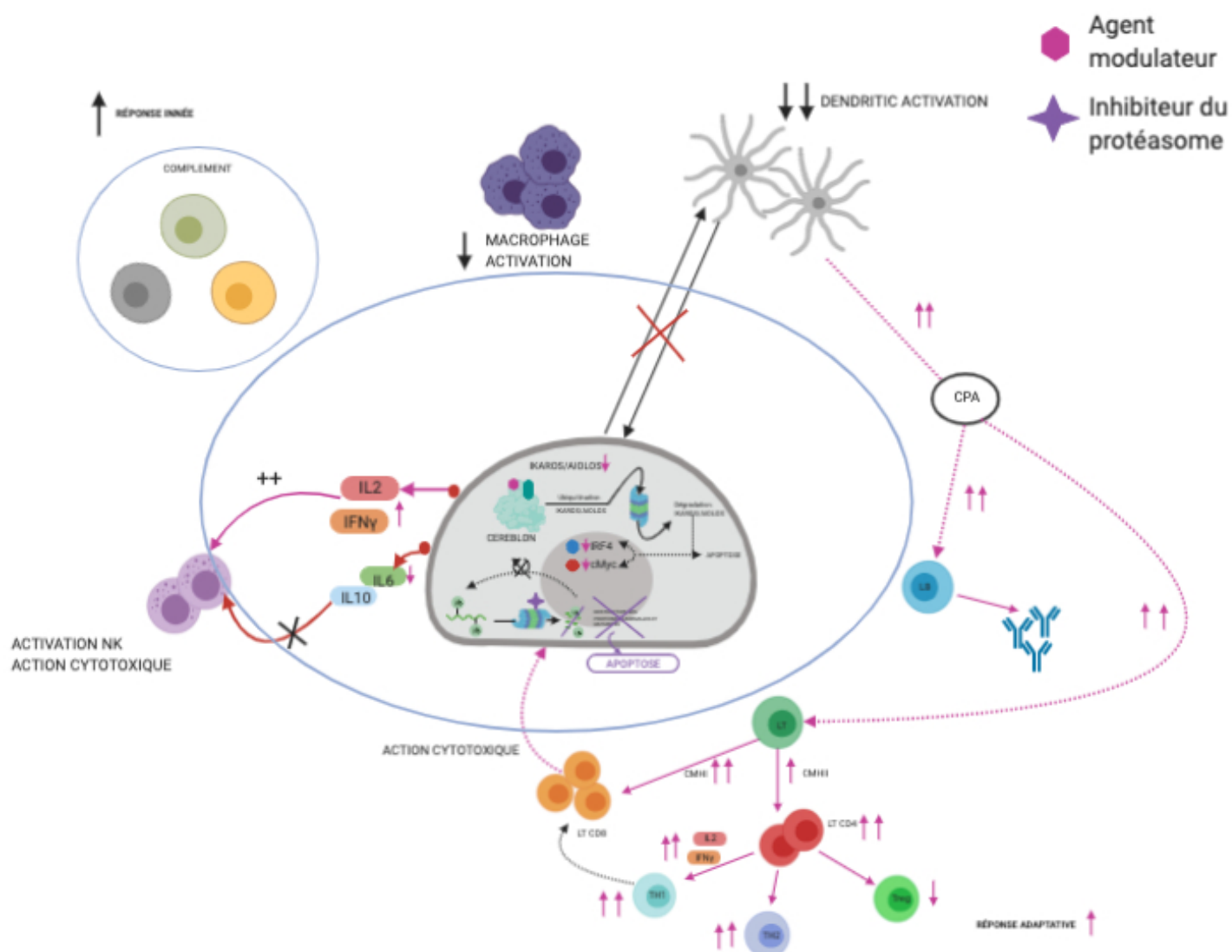


Figure 15 : Mécanismes d’actions d’un agent modulateur combiné à un IP sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

La combinaison immunomodulateur et d’un IP pourrait permettre de retarder l’apparition de résistance à ces traitements tout en maximisant la survie des patients.

Synergie d'un immunomodulateur et d'un anticorps anti-CD38

- L'immunomodulateur entraîne une augmentation du nombre et de l'activité des cellules NK, à cela s'ajoute une uprégulation du CD38 à la surface des cellules myélomateuses ainsi qu'à la surface des Treg. (42)
- L'anticorps anti-CD38 entraîne une augmentation de l'ADCC par les cellules NK (elles même augmentées grâce aux IMIDs) ainsi qu'une augmentation de l'expansion des LT CD4 et CD8. (34) (Figure 16)

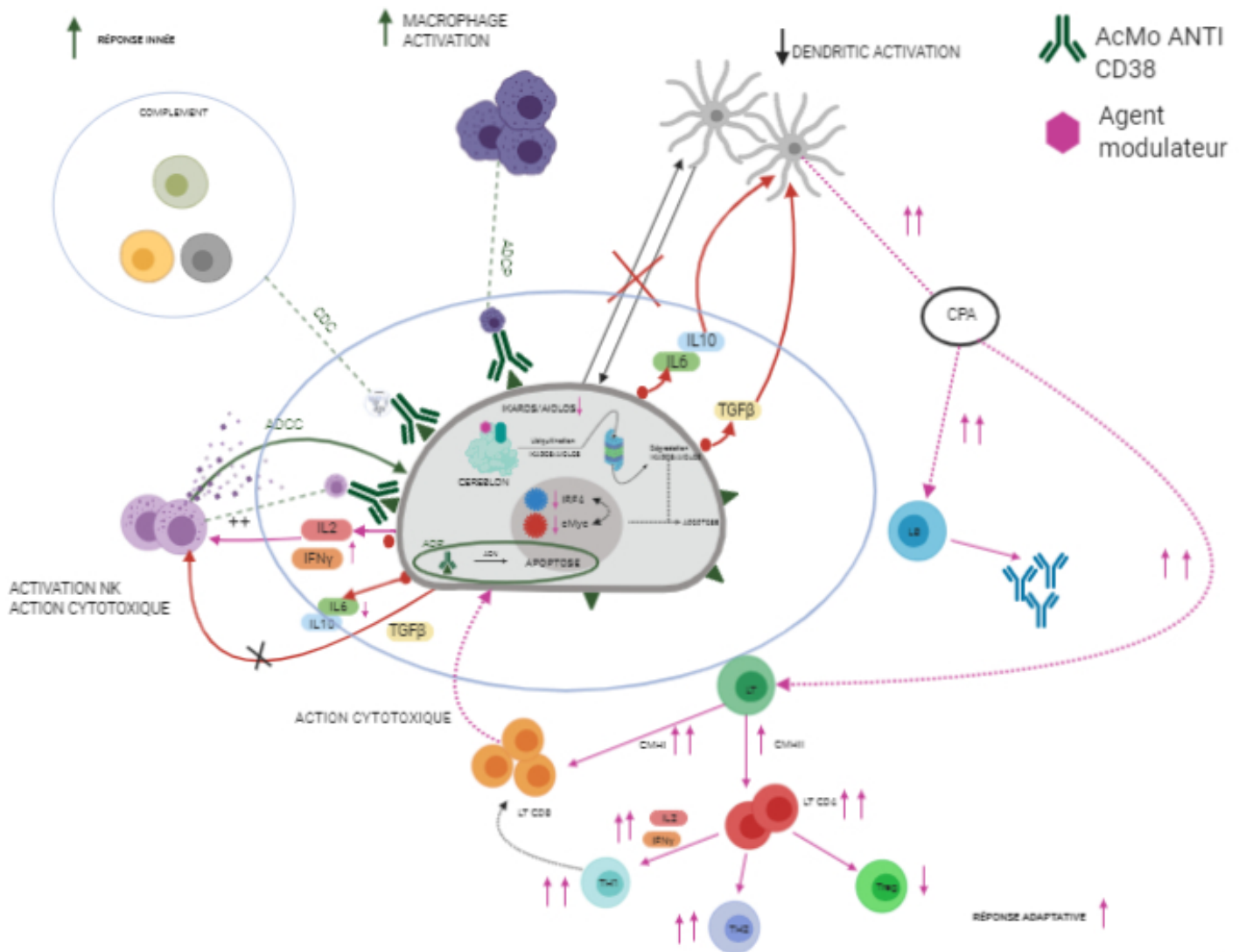


Figure 16 : Mécanismes d'actions d'un agent modulateur combiné à un anticorps anti-CD38 sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

Synergie d'un inhibiteur du protéasome et d'un anticorps anti-CD38

- La complémentarité observée de la combinaison IP et l'anticorps anti-CD38 n'est pas encore expliquée, et serait liée à l'activité pléiotropique des IP qui agissent à la fois sur les cellules myélomateuses et le microenvironnement tumoral. (34) (Figure 17)

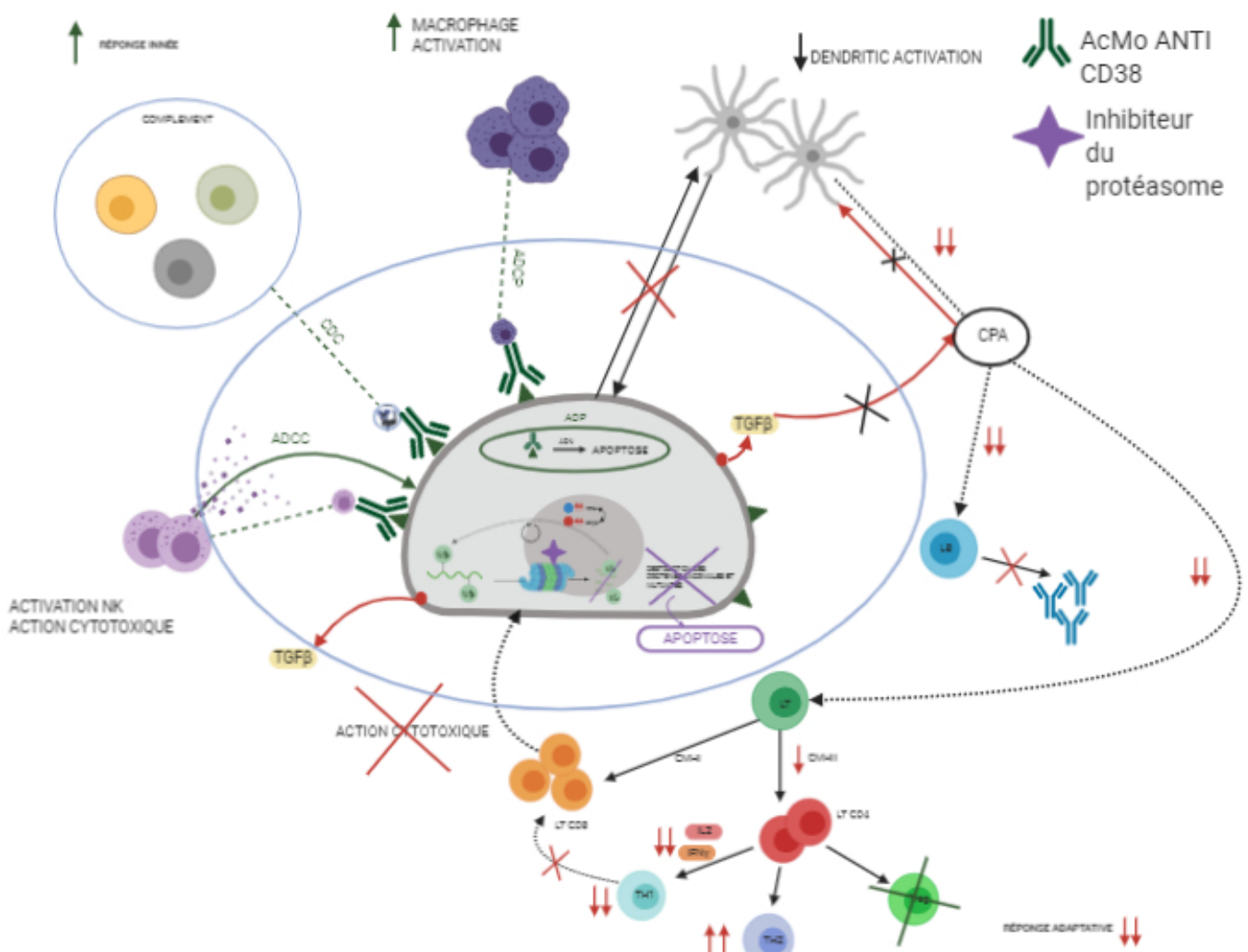


Figure 17 : Mécanismes d'actions d'un anticorps anti-CD38 combiné à un IP sur un plasmocyte tumoral et sur son micro-environnement

CAR-T cells

Les *CAR-T cells* constituent une innovation majeure et prometteuse répondant à un fort besoin médical chez les patients en impasse thérapeutique.

Les *CAR-T cells* (ou cellules CAR-T) sont des lymphocytes T modifiés génétiquement dans le but de reconnaître certaines cellules impliquées dans le processus cancéreux. Le schéma de production des *CAR-T* est grandement différent de celui d'un médicament traditionnel. Il s'agit ici d'une thérapie personnalisée. La thérapie *CAR-T* consiste à prélever des lymphocytes T chez les patients atteints, les cultiver in vitro, les modifier génétiquement de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel : le *CAR* pour (*chimeric antigen receptor*). Ce *CAR* est la partie qui reconnaît spécifiquement les antigènes présents à la surface des cellules cancéreuses. Ces *CAR-T cells* sont par la suite réinjectées au patient.

L'objectif de cette thérapie est de produire des lymphocytes T modifiés qui ciblent rapidement, spécifiquement et efficacement les antigènes tumoraux. Ces modifications ont pour but de déjouer les obstacles empêchant l'induction et l'exécution des réponses immunitaires.

L'immunothérapie anti-tumorale

Les *CAR-T* appartiennent à la large catégorie de l'immunothérapie. Elle peut être passive ou active. Son principe général est de (re)mobiliser les composants du système immunitaire du patient afin de lutter contre son propre cancer.

Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive est la base des thérapies ciblées qui ont pour but de cibler au maximum les cellules tumorales et d'épargner les cellules saines. Cela consiste à administrer des anticorps monoclonaux produits par procédés biotechnologiques. Ils visent une cible moléculaire spécifique présente de façon plus ou moins spécifiques à la surface des cellules tumorales. Ces anticorps monoclonaux vont agir selon 3 grands axes :

- Action sur les cellules tumorales : fixation à un récepteur de la cellule cancéreuse par antagonisme entraînant un blocage de la prolifération et liaison à une structure de la cellule cancéreuse entraînant la cytolyse
- Action sur l'environnement tumoral : action anti-angiogénique qui a pour but de diminuer l'apport sanguin de la tumeur et donc de freiner la croissance tumorale
- Action sur la réponse anti-tumorale : action anti-checkpoint permettant de lever l'inhibition des LT cytotoxiques par la cellule tumorale (dans le cas où celle-ci est une CPA (cellule présentatrice de l'antigène)). (43)

Les thérapies ciblées ou l'immunothérapie passive ont l'avantage de ne pas dépendre du système immunitaire du patient.

Immunothérapie active

L'immunothérapie active vise à stimuler le système immunitaire résiduel du patient afin de déjouer les mécanismes d'échappement mis en œuvre par les cellules tumorales. Cette stimulation peut être spécifique ou non spécifique.

Immunothérapie spécifique

L'objectif est de rétablir une réponse immunitaire efficace qui permet au système immunitaire d'attaquer les cellules cancéreuses. Comme vu précédemment, les cellules cancéreuses sont capables d'inhiber les cellules immunitaires de l'hôte et notamment les lymphocytes T. Pour réactiver les lymphocytes T, il faut empêcher l'inhibition par les cellules tumorales, il faut cibler les points de contrôle. Si les points de contrôle tels que CTLA-A, PD-A et PD-L1 sont ciblés par des traitements « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », alors la lutte contre les cellules tumorales se fera plus efficacement. (44)

Immunothérapie non spécifique

L'immunothérapie non spécifique vise à stimuler (ou réactiver) le système immunitaire dans sa globalité, sans cibler uniquement les cellules tumorales. Il s'agit ici de l'administration de cytokines (interférons ou interleukines) qui vont stimuler l'activité immunitaire.

Principe des cellules CAR-T

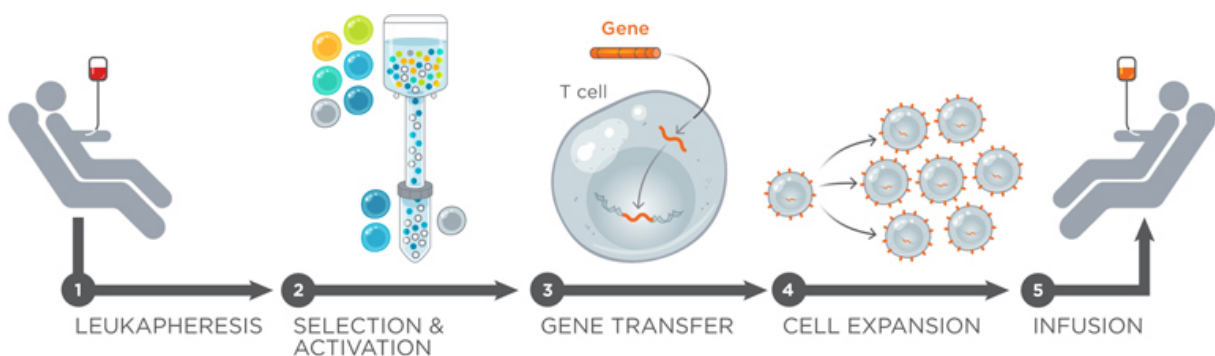
Il existe deux types d'approche pour le traitement par les cellules *CAR-T* ; la majorité des *CAR-T* sont autologues mais certains viennent d'une production allogénique.

Les CAR-T cells autologues

Le principe de cette nouvelle stratégie thérapeutique est de modifier les lymphocytes T du patient afin qu'ils expriment des *CAR* : récepteurs antigéniques chimériques à leur surface pour qu'ils puissent reconnaître des antigènes spécifiques aux cellules tumorales. Ces lymphocytes T modifiés auront la capacité de reconnaître et tuer les cellules cancéreuses qui échappaient alors au système immunitaire défaillant du patient. Le principe de production repose sur plusieurs étapes :

- Extraction des lymphocytes T du patient à traiter
- Transfection de matériel génétique codant pour un *CAR* spécifique de l'antigène tumoral dans ces lymphocytes T
- Réinjection des cellules transfectées dans le patient.

Les lymphocytes T modifiés *ex-vivo* vont pouvoir reconnaître et détruire les cellules tumorales porteuses de l'antigène cible.



© 2014, Juno Therapeutics. All rights reserved.

Figure 18 : Déroulement du traitement par CAR-T cells (45)

Les CAR-T cells produits sont donc des molécules artificielles issues de modifications génétiques. Ces modifications leur apportent un mécanisme de ciblage spécifique.

Les CAR-T cells allogéniques

Il s'agit ici du même principe que les *CAR-T cells* autologues, à la différence que les lymphocytes T prélevés pour la modification génique ne viennent pas du patient lui-même mais d'un donneur sain ou d'un pool de donneurs. Ils vont permettre, en plus d'un ciblage spécifique, d'éviter une alloimmunisation du patient contre ces cellules une fois injectées. Un contrôle de leur activité sera également possible. (46)

Structure du CAR

Le *CAR-T cell* est composé d'un lymphocyte T associé à un *CAR* : récepteur antigénique chimérique. Le *CAR* possède un domaine extracellulaire composé d'une région dédiée à la reconnaissance de l'antigène cible ainsi qu'une région intermédiaire qui sert de liaison entre l'extrémité du domaine extracellulaire et le domaine intracellulaire. (47) Le domaine intracellulaire, lui, est chargé de transmettre un signal d'activation au lymphocyte T modifié dès reconnaissance de l'antigène. Ce signal entraînera la libération des protéines lytiques du LT contre la cellule tumorale porteuse de l'antigène cible.

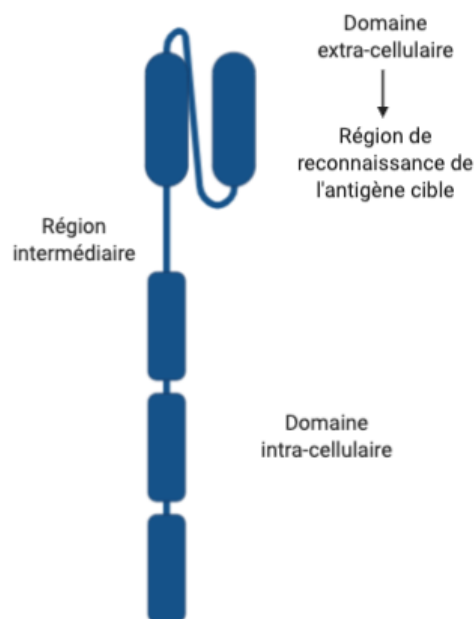


Figure 19 : Illustration d'un *CAR-T cells*

Les différentes générations de CARs

Première génération

Les premiers *CARs* étaient composés d'un domaine extracellulaire *scFv* issu d'un anticorps murin, d'un domaine transmembranaire (CD4, CD8, CD16 ou CD25) et d'un module de signalisation CD3ζ. Les *CARs* de première génération étaient utilisés dans les traitements du neuroblastome, du lymphome et du cancer de la prostate. L'activation des LT génétiquement modifiés était transitoire et ne permettait pas une production durable de cytokine tel qu'IL2. Le tout concourant à une réponse anti tumorale partielle et modérée. (48)

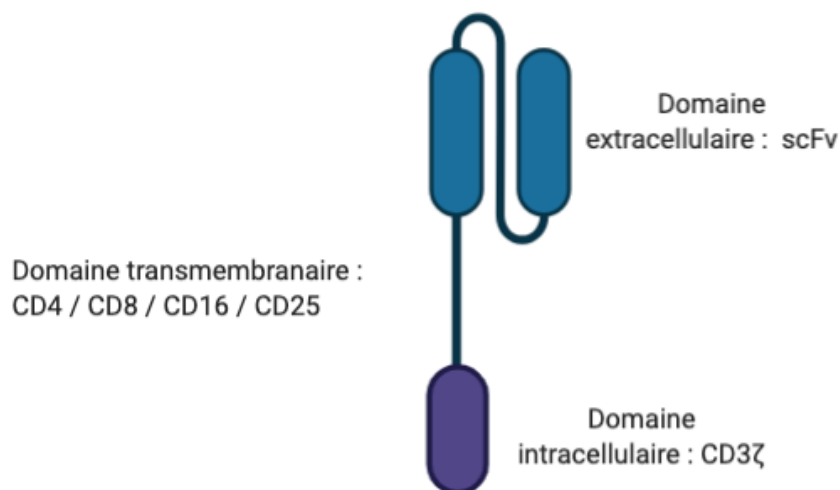


Figure 20 : CAR-T de première génération

Deuxième génération

Les *CARs* de deuxième génération voient leur composition changer au niveau du domaine transmembranaire. Celui-ci se compose désormais d'un module de co-stimulation (CD28 ou 4-1BB), lié au domaine de stimulation cytoplasmique, le CD3ζ. Ces modifications permettent l'amélioration de la persistance des LT génétiquement modifiés dans l'organisme.(48)

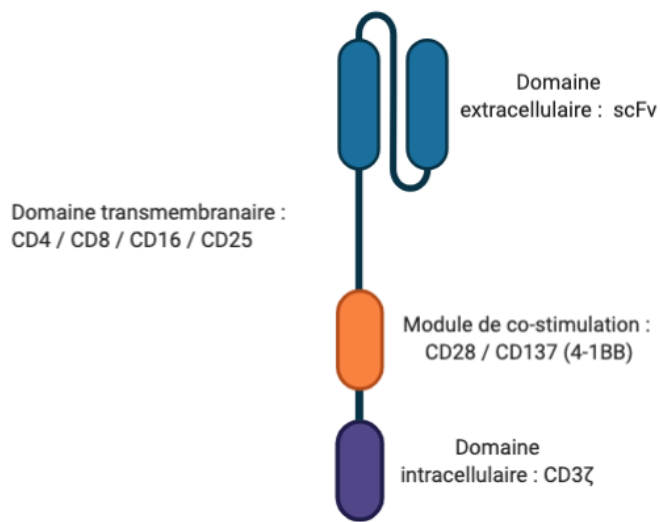


Figure 21 : CAR-T de deuxième génération

Troisième génération

Les *CARs* de troisième génération possèdent quant à eux deux signaux co-stimulateur en plus du module de signalisation CD3ζ. De nombreuses configurations sont possibles. L'intérêt de ce deuxième module de co-stimulation est d'induire une meilleure activation, prolifération et de renforcer la production de cytokines par le LT modifié. (48)

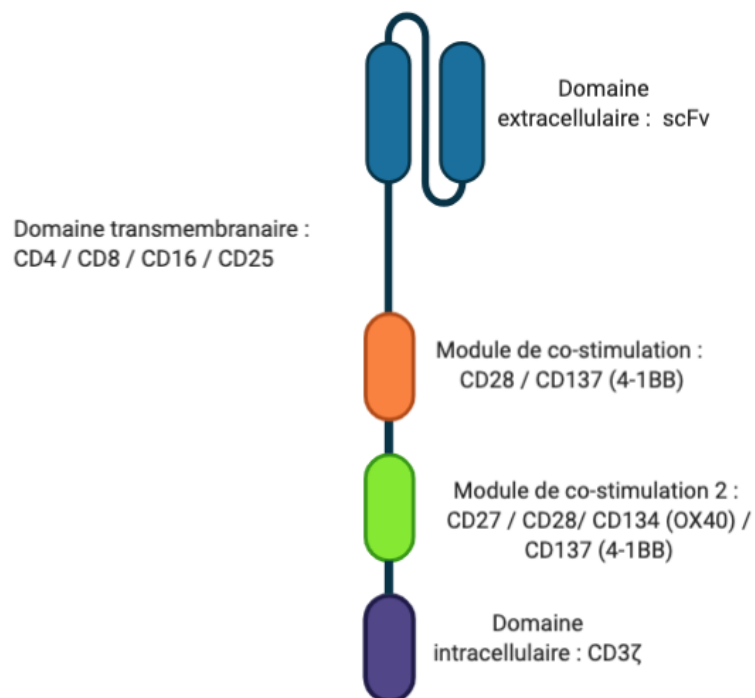


Figure 22 : CAR-T de troisième génération

Quatrième génération : *TRUCKS* ou « *armored CARs* »

Ces *CARs* sont conçus pour produire une cytokine transgénique immunostimulante telle que IL12 ou IL18, qui va induire une réponse immunitaire innée dirigée contre les cellules tumorales cibles. (49) Cette nouvelle modification permet d'éviter le phénomène d'échappement immunitaire qui contribue à la rechute due à la persistance de cellules tumorales non détectées par les *CAR*. (50)

Mécanisme immunologique

Les lymphocytes T, chargés d'amplifier ou de freiner la réponse immunitaire, sont de plusieurs types : les lymphocytes T *helpers*, les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T cytotoxiques. Pour la génération des *CAR-T cells*, ce sont les lymphocytes T cytotoxiques qui servent de base.

Tous les lymphocytes T présentent le TCR, récepteur membranaire caractéristique, ainsi que le cluster de différenciation CD3 à leur surface. Le fragment TCR leur permet de reconnaître spécifiquement des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Le complexe CD3 permet la transmission du signal d'activation du TCR lorsque celui-ci rentre en contact avec les peptides antigéniques présentés sur le CMH. (51)

Les lymphocytes T cytotoxiques ou LT CD8 expriment en plus le co-récepteur CD8 à leur surface qui leur permet de reconnaître les peptides associés aux molécules du CMH I présentes à la surface de cellules cibles. (52)

L'activation des LT CD8 nécessite deux signaux :

- un signal d'activation, induit par la fixation du complexe TCR au peptide antigénique présenté par le CMH de la CPA

- un signal de co-stimulation, antigène dépendant, qui se déclenche lors de l'interaction entre le cluster de différenciation CD28 présent à la surface du LT CD8 et le récepteur B7 (par le biais du complexe CD80-86)

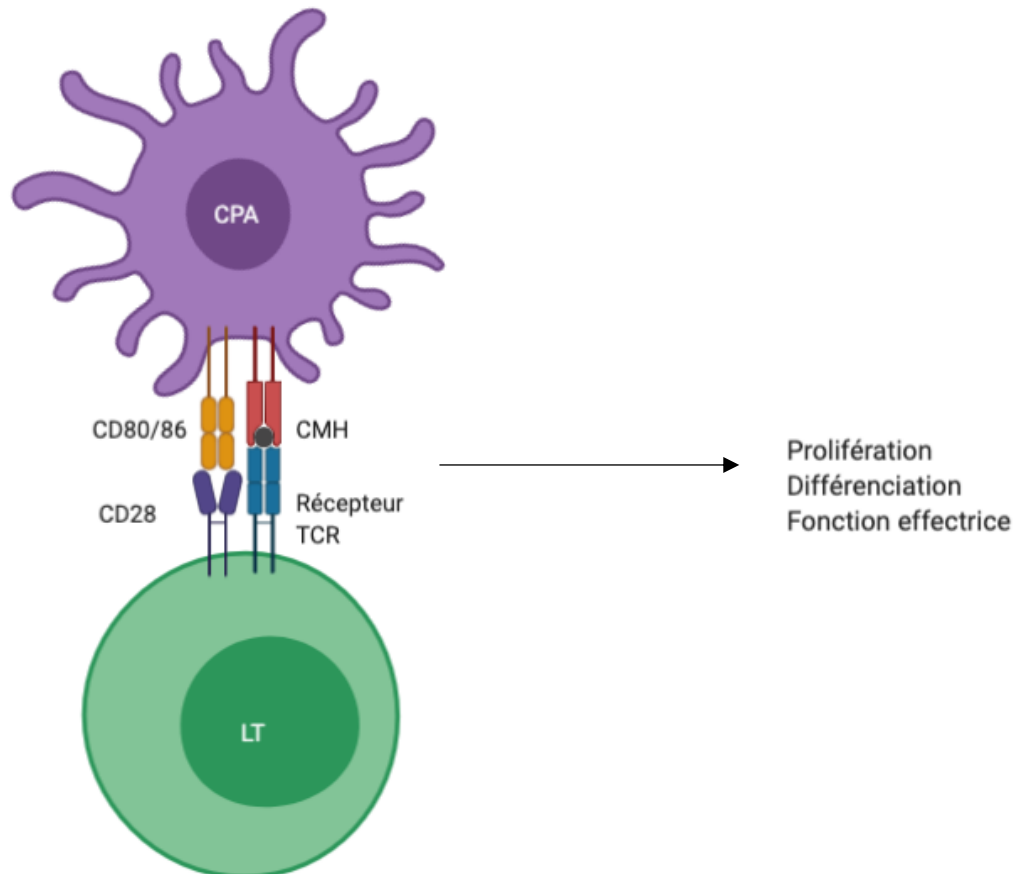


Figure 23 : Mécanisme d'activation du lymphocyte T cytotoxique

Lorsque les LT CD8 reconnaissent les antigènes d'intérêts, ils activent leurs voies de transductions qui conduisent à l'exocytose de protéines type granzymes et perforines entraînant l'apoptose cellulaire.

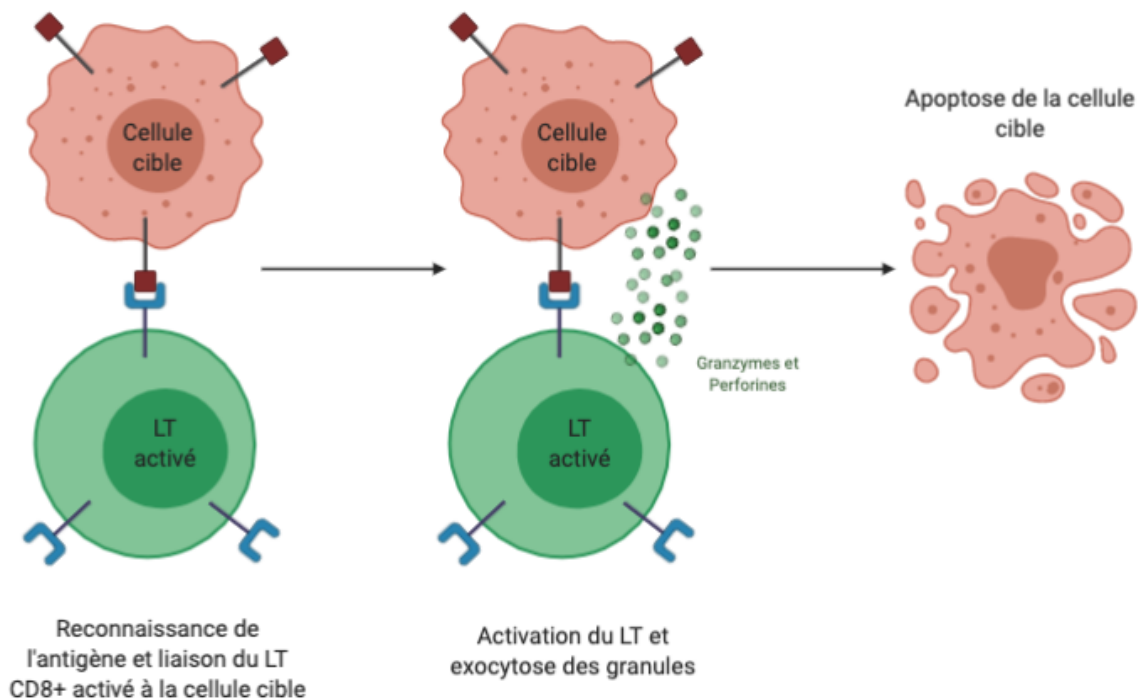


Figure 24 : Mécanisme d'action du lymphocyte T cytotoxique sur la cellule tumorale

Un des buts majeurs des *CAR-T cells* est de permettre l'activation des LT après reconnaissance de l'antigène tumoral cible sans nécessiter la présentation du peptide antigénique via le CMH sur une CPA. (53)

Processus de fabrication et de traitement

Approche autologue

Produire des LT autologues génétiquement modifiés pour cibler les antigènes tumoraux nécessite un processus et des procédures de fabrication bien définis.

La première étape est la leucaphérèse, cela consiste à prélever les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) du patient et à les laver, les sélectionner et à activer les lymphocytes T en LT cytotoxiques (CD8+) via des billes magnétiques ou des microbilles (CD3+/CD28+).

Les LT sélectionnés sont ensuite transduits via un vecteur viral exprimant un récepteur antigénique chimérique : *CAR* (lentivirus ou rétrovirus).

S'en suit une phase de culture, d'expansion cellulaire dans un bioréacteur en présence de différentes cytokines : IL2, IL7 et IL15. Une fois la phase d'expansion terminée, les cellules sont lavées à nouveau puis conditionnées via cryoconservation avant transport.

Avant de recevoir son traitement par *CAR-T cells*, le patient va subir un lymphodépédition. Pour cela, il se verra administrer une chimiothérapie à visée lymphodéplicative (principalement par cyclophosphamide et/ou fludarabine) afin d'améliorer l'efficacité du traitement et la persistance des cellules injectées. (54) Pendant toute la durée de cette chimiothérapie et jusqu'à injection des CAR-T cells, le patient est placé en milieu stérile pour éviter toute infection due à l'aplasie médullaire.

Une fois les *CAR-T cells* administrés, les lymphocytes T modifiés vont se multiplier et exercer leurs fonctions cytotoxiques contre les cellules tumorales ciblées.

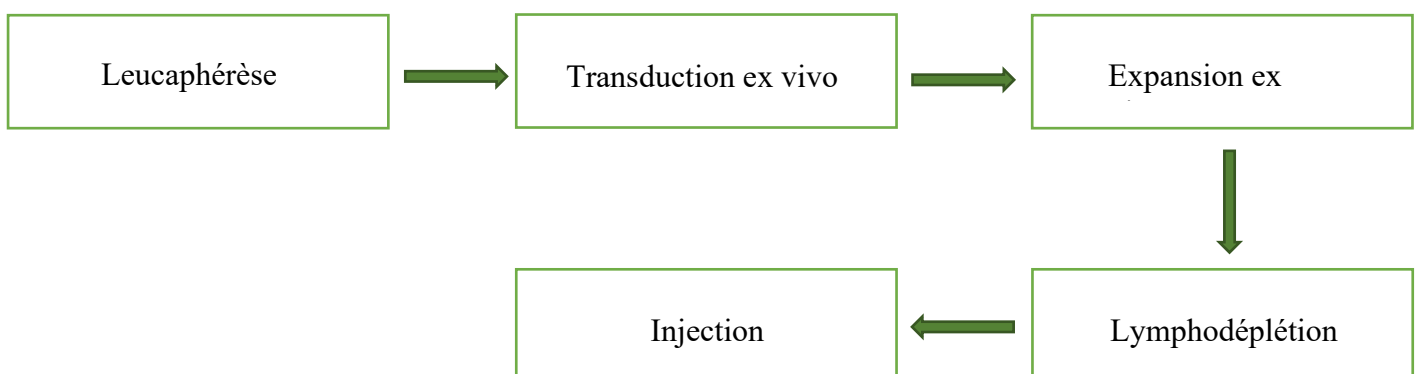


Figure 25 : Récapitulatif du processus des *CAR-T cells*

Approche allogénique

Le processus de production des *CAR-T cells* allogéniques est similaire à celui des *CAR-T cells* autologues. La différence se fait au niveau de la leucaphérèse ; dans l'approche allogénique, les lymphocytes proviennent de donneurs sains et non du patient malade. Il faut donc rajouter une étape entre la leucaphérèse et l'expansion. Cette étape consiste à supprimer et modifier certains gènes du LT afin d'améliorer ses fonctions et d'empêcher l'immunisation du patient contre les *CAR-T cells* une fois ceux-ci administrés. (46) En effet, le principal risque des *CAR-T cells* allogéniques est le syndrome de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH). (55)

CAR-T et cancer

Les CAR-T qui sont actuellement les plus avancés, tant dans leur développement que dans leur approbation par les hautes autorités de santé, sont ceux dirigés contre la molécule CD19. Celle-ci est une cible de choix du fait de son expression intense et relativement homogène dans un grand nombre d'hémopathies B. De plus, le CD19 est peu exprimé dans les tissus normaux, hormis par les lymphocytes B normaux (une lymphopénie B peut-être bien tolérée et bien traitée, notamment par une supplémentation en immunoglobuline polyvalente). C'est pourquoi les résultats des premiers travaux menés dans les années 2010 avec les CAR ciblant le CD19 étaient spectaculaires, notamment dans la leucémie aiguë lymphoblastique, les lymphomes B agressifs et la leucémie lymphoïde chronique. Outre les *CAR-T cells* ciblant le CD19 dans les hémopathies B, des *CAR-T cells* dirigés contre le BCMA sont avancés dans leur développement dans le traitement du myélome (étude de phase III en cours). (54) D'autres travaux sont en cours pour le développement de *CAR-T cells* dans le traitement d'hémopathies lymphoïdes T (56) et myéloïdes. (57)

Les *CAR-T cells* ont ouvert un nouveau champ thérapeutique, vaste, en onco-hématologie. Grâce à de nouvelles techniques telles que l'ingénierie moléculaire, il est désormais possible de programmer une cellule immunitaire pour la diriger contre une cellule tumorale. Les *CAR-T cells* anti-CD19 de 2^{ème} génération ont fourni la preuve que ce concept thérapeutique était efficace et ont conduit aux premières autorisations de mise sur le marché (pour le traitement du

lymphome diffus à grande cellules B et pour les leucémies aiguës lymphoblastiques B). Il reste cependant des ajustements à réaliser afin d'augmenter leur efficacité, de diminuer leur toxicité et d'étendre leurs indications à d'autres cancers.

CAR-T et myélome multiple

Le schéma thérapeutique du myélome multiple est en constante évolution, notamment avec l'apparition des nouvelles générations d'immunomodulateurs (IMiDs), d'inhibiteurs du protéasome ou avec l'arrivée de l'immunothérapie. Tout ceci concourt à l'amélioration de la qualité de vie et à l'allongement de la survie des patients. Ces nouvelles thérapies sont utilisées de plus en plus tôt, en combinaison à 3 ou 4 molécules pour optimiser leur efficacité et leur tolérance. Cependant, il n'y a toujours pas d'optique de guérison pour les patients atteints de myélome multiple. Il est fréquent de voir des patients réfractaires à toutes les molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique du MM.

Les *CAR-T cells* ont pu voir le jour grâce à une meilleure connaissance :

- Des mécanismes moléculaires du plasmocyte tumoral
- Du rôle majeur du micro-environnement tumoral
- De la défaillance globale du système immunitaire dans le MM.

L'objectif des *CAR-T cells* est de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique, indépendante des familles moléculaires préexistantes. Le but de ce nouveau traitement est d'obtenir une efficacité importante avec une bonne tolérance et de limiter le développement de mécanismes de résistance.

Les *CAR-T cells* utilisées dans le MM sont principalement celles de deuxième génération (Figure 21), c'est-à-dire des *CAR-T cells* comportant des molécules de co-stimulation (4-1bb ou CD28).

Pour développer un *CAR-T cell* efficace, il faut identifier le bon antigène cible. Dans le MM, le CD19 n'est pas un antigène d'intérêt, il n'est pas beaucoup exprimé à la surface des cellules myélomateuses ; le CD38 quant à lui a une expression très pléiotropique. C'est pourquoi la majorité des CAR-T cells dans le MM cible le BCMA : *B-cell maturation antigen*. Le BCMA est un antigène qui participe à la différenciation des cellules B immatures en plasmocytes ainsi qu'à leur survie.

Premier CAR dans le MM

En 2014 a débuté le premier essai *CAR-BCMA* dans le MM. Il s'agissait d'un CAR avec le CD28 comme molécule de co-stimulation. Il a été administré à 24 patients en rechute ou lourdement traités au préalable et désormais réfractaires. (58) Le taux de réponse globale (ORR) était de 81% avec au moins 13% des patients en réponse complète (RC). La majorité des patients en réponse complète avait reçu le CAR à sa dose maximale soit $9 \times 10^6/\text{kg}$. Ces résultats encourageants ont ouvert la voie au développement de plusieurs essais cliniques *CAR-T* dans le myélome multiple.

Thérapie CAR actuelle dans le MM

Deux CAR-BCMA sont plus avancés dans leur développement :

- Bb2121 (scFv de souris)
- JNJ4528 (scFv de lama)

Ces deux *CAR* expriment 4-1bb en molécule de co-stimulation, cependant JNJ4528 cible deux épitopes différents de BCMA, ce qui pourrait lui apporter une meilleure affinité. Ces 2 constructions de CAR-T arrivent actuellement en essais de phase III pour le traitement des patients en rechute ou réfractaires, après avoir obtenu des résultats favorables dans les essais de phase I et II. L'étude CRB-401 analyse le bb2121 et les études LEGEND-2 et CARTITUDE-1 analysent le JNJ4528.

Tableau III : Études de phase I avec le bb2121 et le JNJ4528 dans le myélome multiple

	Population	Schéma thérapeutique	Toxicité	Efficacité
Étude CRB-401 avec bb2121 (59)	<ul style="list-style-type: none"> - patient réfractaire à au moins 3 lignes de traitements antérieures (dont un ImiDs et/ou un IP) (n=33) - âge médian : 60 ans - nombre médian de lignes antérieures de traitements : 7 - patient à haut risque cytogénétique : 45% 	<ul style="list-style-type: none"> - lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide, puis bb2121 en perfusion IV - escalade de dose (n=22) : 50, 150, 400 et 800 x10⁶ - cohorte d'expansion de dose (n=11) : 150-450 x10⁶ 	<p>Hématologique avec effets de grade > 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie (85%) - leucopénie (58%) - anémie (45%) - thrombopénie (45%) <p>SRC : 76% (dont 70% de grade 1 ou 2)</p> <p>Neurologique : 42% (39% de grade 1 ou 2)</p>	<p>Suivi médian : 11,3 mois</p> <p>Réponse : 85% avec 45% de réponse complète</p> <p>SSP médiane : 11,8 mois</p>
Étude LEGEND-2 avec JNJ4528 (60)	<ul style="list-style-type: none"> -patients réfractaires prétraités pas ImiDs (86%), IP (68%) ou les 2 (60%) (n=57) -âge médian : 54 ans -nombre de lignes antérieures de traitement : 3 	<ul style="list-style-type: none"> -lymphodéplétion par cyclophosphamide, puis JNJ4528 en perfusion IV : dose médiane de 0,5x10⁶ /kg 	<p>Hématologique avec effets de grade >3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -leucopénie (30%) -thrombopénie (23%) <p>SRC : 90% (82% de grade 1 ou 2)</p> <p>Neurologique : 1 cas</p>	<p>Suivi médian : 19 mois</p> <p>Réponse : 88%, avec 74% de réponse complète</p> <p>SSP médiane : 20 mois</p>

SSP = survie sans progression

SRC = syndrome de relargage cytokinique

Le SRC ou syndrome de relargage cytokinique résulte d'une sécrétion inappropriée d'IL-6. Des taux élevés de cytokines peuvent provoquer une inflammation accrue dans tout le corps, ce qui peut être dangereux et interférer avec plusieurs fonctions physiologiques corporelles. Les premiers symptômes se traduisent souvent par de la fièvre et des symptômes grippaux, mais peuvent s'aggraver rapidement et engendrer des maladies graves. Dans les cas graves, ce SRC peut provoquer la défaillance d'un organe, voire même la mort. Afin de prévenir tout cas potentiellement grave, les médecins ont souvent recours à l'administration d'un anticorps anti IL-6R ou de corticoïdes. Le SRC est l'effet secondaire le plus grave qui puisse arriver, il entraîne souvent un passage en réanimation, ceci explique une des raisons de la complexité de mise en place des services traitant par CAR-T cells.

La toxicité neurologique est principalement liée à la surexpression d'IL-1 et nécessite l'administration de corticoïde ou d'anakinra (Ac anti IL-1R). Ce deuxième effet secondaire grave survient en général au plus tard 21 jours après l'administration et dure entre 2 et 8 jours. Cette toxicité est réversible.

Les différentes cytopénies sont à la fois la conséquence de la tempête cytokinique et du ciblage de progéniteurs hématopoïétiques par les *CAR-T cells*. (61)

Tableau IV : Étude de phase II avec le bb2121 et étude de phase Ib/II avec le JNJ4528

	Population	Schéma thérapeutique	Toxicité	Efficacité
Étude KarMMa avec bb2121 (62)	<ul style="list-style-type: none"> - patient réfractaire à au moins 3 lignes de traitements antérieures (dont un ImiDs et/ou un IP) (n=128) - 84% des patients étaient triple réfractaires - nombre médian de lignes antérieures de traitements : 6 - patient à haut risque cytogénétique : 35% 	<ul style="list-style-type: none"> - lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide, puis bb2121 en perfusion IV - trois doses de cellules CAR-T étudiées : 150, 300 et 450 x10⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénies dont 89% de neutropénies de grade 3 ou 4 réversibles en 2 mois médiane SRC : 84% (dont 76% de grade 1 ou 2) Neurologique : 18% (15% de grade 1 ou 2) 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi médian : 11,3 mois Réponse globale : <ul style="list-style-type: none"> - 150 : 50% - 300 : 69% - 450 : 82% Réponse complète : <ul style="list-style-type: none"> - 150 : 25% - 300 : 29% - 450 : 33% SSP médiane : 8,8 mois SSP pour 450 x10⁶ : 12,1 mois
Étude CARTITUDE-1 (mise à jour) avec JNJ4528 (62)	<ul style="list-style-type: none"> - patient réfractaire à au moins 3 lignes de traitements antérieures (dont un ImiDs et/ou un IP) (n=29) - nombre de lignes antérieures de traitement : 5 - 86% de triple-réfractaires et 28% de penta-réfractaires 	<ul style="list-style-type: none"> - lymphodéplétion par cyclophosphamide, puis JNJ4528 en perfusion IV : dose médiane de 0,75x10⁶ /kg 	<ul style="list-style-type: none"> Neutropénie de grade 3 ou 4 : 100% (résolutive en quelques semaines) Thrombopénie de grade 3 ou 4 : 70% (résolutive en quelques semaines) 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi médian : 11,5 mois Réponse globale : 100%, avec 86% de réponse complète SSP à 9 mois : 86%

	- âge médian : 60 ans - patient à haut risque cytogénétique : 27%		SRC : 93% (86% de grade 1 ou 2) Neurologique : 10% (7% de grade 1 ou 2)	
--	---	--	---	--

Médiane de survenue du SRC :

- 1 jour pour l'étude KarMMa
- 7 jours pour l'étude CARTITUDE-1

Le taux de réponse globale avec les cellules *CAR-T anti-BCMA* est de 84% et le taux de réponse complète est de 36%, avec une durée médiane de réponse de 11 mois. L'administration d'un plus grand nombre de cellules *CAR-T anti-BCMA* était associée à un taux de réponse globale et de réponse complète plus élevé (respectivement 92% et 43%). Cependant, le taux de rechute est important, il est estimé à 45% chez les patients répondeurs. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce phénomène de rechute :

- Le *CAR-T cell* : l'enjeu majeur de la thérapie par *CAR-T cells* est l'expansion et la longévité de leur activité pour éviter la progression de la maladie. La majorité des rechutes dans le MM est liée à l'épuisement et la perte du *CAR-T*. En effet, la longévité est différente au sein des différentes populations de LT.
- La cible : la perte d'expression de l'antigène BCMA est également à prendre en considération ; aussi, cibler 2 antigènes différents ou plusieurs épitopes pourrait permettre de toujours conserver une cible disponible.
- L'immunogénicité des *CAR-T cells* : les CAR contiennent des fragments d'immunoglobuline (scFv : single-chain variable fragment) générés dans un organisme hôte (chez la souris pour le CAR de bb2121 et chez le lama pour le CAR de JNJ4528). **Leur administration peut induire la production d'anticorps anti-anticorps** et ainsi inhiber l'activité des *CAR-T cells*. Le développement de *CAR-T* humanisés ou humains pourrait permettre de lever ces phénomènes d'allo-immunisation.

- Le microenvironnement tumoral : certaines rechutes ont été observées chez des patients avec des cellules myélomateuses BCMA+ et un taux détectable de *CAR-T cells* dans le sang. Cela pourrait être dû à une inhibition des *CAR-T cells* par une activité immunosuppressive initiée par le microenvironnement tumoral. Une association du *CAR-T cell* à une autre molécule pourrait venir solutionner cette problématique, tout comme le développement de *CAR-T cells* armés contre les propriétés immunosuppressives du microenvironnement (combinaison de CAR-T).
- Pas « *Off the Shelf* » : le temps de fabrication du *CAR-T* pourrait également jouer un rôle potentiel dans le mécanisme de rechute. A ce jour, 6 à 8 semaines sont nécessaires à la fabrication des *CAR-T cells* (leucaphérèse, puis envoi des cellules en fabrication puis réception du traitement). Les patients éligibles aux traitements par *CAR-T cells* (réfractaires et/ou en rechute avec avoir été lourdement prétraités) sont dans des situations graves avec des risques d'augmentation de la masse tumorale si le délai de fabrication est trop important.
- Le coût et l'accès au traitement : le coût de ce traitement est à ce jour très élevé et le nombre de centres habilités à la gestion de ces thérapies en France limité. En 2021, le CHU de Tours commence à initier les traitements par *CAR-T cells* (pour le moment uniquement dans le cadre des lymphomes).

Les résultats de ces études de phase 2 sont prometteurs, ce qui encourage la poursuite des essais de phase 3. L'essai CARTITUDE-4 débutera dans les prochains mois, plusieurs centres français participeront d'ailleurs à cette phase 3. Parmi les différentes problématiques des traitements par CAR-T cells citées juste au-dessus, la majeure est celle de la persistance des cellules, en résulte un excellent taux de réponses sur une durée relativement courte. De nombreux essais sont en cours afin d'améliorer la construction du CAR-T cell afin de prévenir l'échappement thérapeutique : (63)

- Utiliser des constructions à double cible, c'est-à-dire modifier le CAR pour qu'il cible simultanément deux marqueurs. GPRC5D est une cible alternative exprimée par les plasmocytes ; une combinaison BCMA-GPRC5D pourrait être potentiellement

bénéfique. D'autres constructions utilisant CD19 ou CD38 en plus de BCMA suscitent la curiosité de certains chercheurs. (64)

- Construire des CAR totalement humains : ces études et recherches se basent sur l'hypothèse que la disparition des CAR au fur et à mesure du temps serait liée à une réponse humorale dirigée contre les CAR construits avec un fragment scFv murin. (65)
- Cultiver les *CAR-T cells* avec un inhibiteur de PI3K (le bb007) pour augmenter la proportion de lymphocytes T mémoires. Le CAR bb21217 repose sur ce principe. (66)

Thérapie future dans le MM

Comme vu ci-dessus, la problématique majeure des *CAR-T cells* actuelle est la survenue de récurrences systématiques de la maladie. Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés et étudiés. Le problème majeur serait l'apparition d'anticorps anti-CAR qui serait favorisée par l'emploi de fragment scFv chimérique (comme pour bb2121 et JNJ-4528).

L'essai EVOLVE consiste à utiliser *l'orvacabtagene autoleucel* (orva-cel) ; c'est un CAR humain sur sa partie immunoglobuline extracellulaire (scFv), ce qui diminue théoriquement son immunogénicité et donc le risque de développer des anticorps anti-CAR. (62)

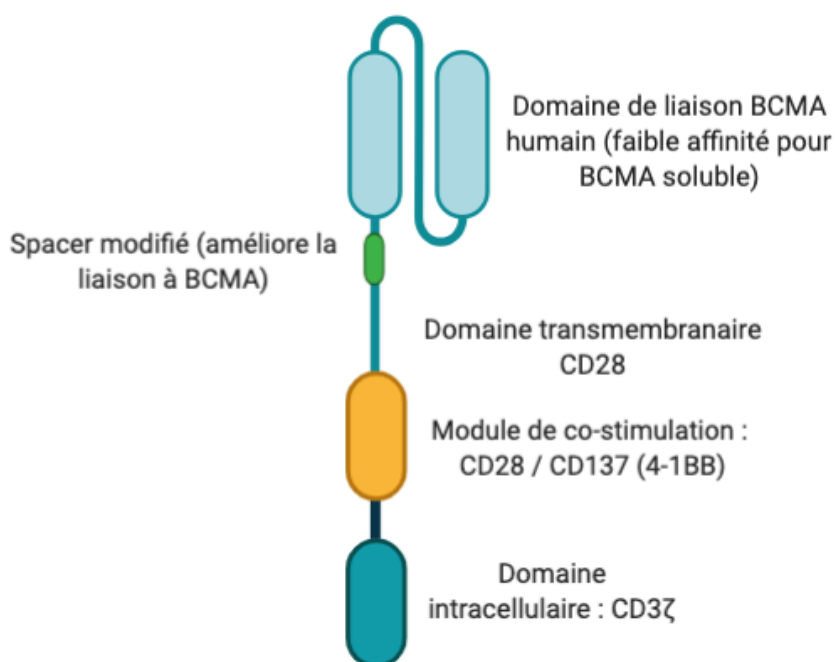


Figure 26 : Schéma d'un orva-cel dans l'essai EVOLVE

L'essai EVOLVE est actuellement en phase I/II évaluant la sécurité d'emploi ainsi que l'efficacité de l'orva-cel.

Tableau V : Étude de phase I/II de l'essai EVOLVE

	Population	Schéma thérapeutique	Toxicité	Efficacité
Essai EVOLVE (62)	<ul style="list-style-type: none"> - patient réfractaire à au moins 3 lignes de traitements antérieures (dont un ImiDs, un IP et un anti-CD38) (n=33) - nombre médian de lignes antérieures de traitement : 6 - 94% de patients triple-réfractaires - 48% de patients penta-réfractaires 	<ul style="list-style-type: none"> - lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide, puis orva-cel en perfusion IV - escalade de dose (n=62) : 300, 450 et 600 x10⁶ 	<p>Hématologique avec effets de grade > 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - neutropénie (90%) - thrombopénie (47%) <p>SRC : 89% (dont 86% de grade 1 ou 2)</p> <p>Neurologique : 13% (10% de grade 1 ou 2)</p>	<p>Suivi médian :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour 450 x10⁶ : 8,8 mois - pour 600 x10⁶ : 2,3 mois <p>Réponse : 92% avec 36% de réponse complète</p> <p>SSP médiane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9,3 mois pour 150 x10⁶

	- patient à haut risque cytogénétique : 41% - patient avec une atteinte extra-médullaire : 23%			- non atteinte pour 450 et 600 x10 ⁶
--	---	--	--	--

Il sera intéressant d'évaluer et d'étudier la persistance de ces CAR-T cells humains avec des données de suivi plus longues.

VI. Tableau récapitulatif des principaux essais ciblant BCMA via des CAR-T cells

	KarMMa (n=128)	CARTITUDE-1 (n=29)	EVOLVE (n=62)
Phase	II	Ib/II	I/II
Construction	Bb2121	JNJ-4528	Orva-cel
scFv	Souris	Lama	Humain
Cible	BCMA	BCMA	BCMA
Co-stimulation	4-1bb	4-1bb	4-1bb/CD28
Nombre de cellules	450 M	0,75 M/kg	600 M

VII. Tableau comparatif de l'efficacité des principaux essais ciblant BCMA via des CAR-T cells

	KarMMa (n=128)	CARTITUDE-1 (n=29)	EVOLVE (n=62)
ORR (%)	82 à 450 M	100	92
RCs/RC (%)	39 à 450 M	86	36
SSP	Médiane : 12,1 à 450 M	86% à 9 mois	NR
SG, médiane	19,4	NR	NR

Dans ces différentes études, plusieurs éléments de comparaison sont notables. Les résultats de réponse aux traitements sont encourageants et il sera intéressant de les comparer lorsqu'il y aura eu un recul suffisant afin d'identifier les nouvelles perspectives à développer pour améliorer cette thérapie.

Conclusion

Malgré une pathologie pour le moment incurable, des avancées majeures dans le traitement du MM ces vingt dernières années ont permis d'améliorer la qualité de vie et la survie globale des patients. L'éventail thérapeutique pour les patients réfractaires aux traitements déjà existants ne cesse de s'ouvrir. Les patients auparavant en impasse thérapeutique peuvent donc bénéficier de nouveaux traitements. Les immunothérapies ont changé la prise en charge du MM, notamment grâce à la combinaison de plusieurs thérapies : des doublettes thérapeutiques dès la première ligne puis des triplettes thérapeutiques à partir de la première rechute. Même au sein des immunothérapies, de nouvelles techniques tels que les anticorps bispécifiques ou les *CAR-T cells* font l'objet d'un développement exponentiel et accéléré. On peut alors se douter que dans un futur proche, les *CAR-T cells* viendront challenger les anticorps anti-CD38 et ce, dès la première ligne, dans un objectif de meilleure qualité de vie. Des études biologiques et essais cliniques complémentaires seront utiles pour évaluer l'intérêt et la place des *CAR-T cells* en première ligne thérapeutique. (67) A la vue des résultats très encourageants des différents essais en cours des *CAR-T cells* sur les cellules myélomateuses, on peut espérer que le MM devienne une pathologie curable dans les années à venir.

Bibliographie

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol* [Internet]. 2016;43(6):676–681.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos M V., et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519–4529.
3. Moumas É, Hanf W, Desport E, Abraham J, Delbès S, Debiais C, et al. New insights in the treatment of myeloma with renal failure. *Nephrol Ther*. 2011;7(6):457–466.
4. Eslick R, Talaulikar D. Diagnostic challenges Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician*. 2013;42(10):684–688.
5. den Haan JMM, Arens R, van Zelm MC. The activation of the adaptive immune system: Cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett*. 2014;162(2):103–12.
6. Brimnes MK, Svane IM, Johnsen HE. Impaired functionality and phenotypic profile of dendritic cells from patients with multiple myeloma. *Clin Exp Immunol*. 2006;144(1):76–84.
7. Narni-Mancinelli É, Ugolini S, Vivier É. Les cellules natural killer Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *Medecine/Sciences*. 2013;29(4):389–395.
8. Cheng M, Chen Y, Xiao W, Sun R, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol*. 2013;10(3):230–52.
9. Bruchard M, Ghiringhelli F. immunosuppressives. 2014;30:429–435.
10. Murakami H, Ogawara H, Hiroshi H. Th/Th2 cells in patients with multiple myeloma. *Hematology*. 2004;9(1):41–45.
11. Holien T, Misund K, Olsen OE, Baranowska KA, Buene G, Børset M, et al. MYC amplifications in myeloma cell lines: Correlation with MYC-inhibitor efficacy. *Oncotarget*. 2015;6(26):22698–22705.
12. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335–348.
13. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563–579.
14. Walker RE, Lawson MA, Buckle CH, Snowden JA, Chantry AD. Myeloma bone

- disease: Pathogenesis, current treatments and future targets. *Br Med Bull.* 2014;111(1):117–138.
15. Noonan K, Rudraraju L, Ferguson A, Emerling A, Pasetti MF, Huff CA, et al. Lenalidomide-induced immunomodulation in multiple myeloma: Impact on vaccines and antitumor responses. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1426–1434.
 16. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–3420.
 17. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv52–61.
 18. Esma F, Salvini M, Troia R, Boccadoro M, Larocca A, Pautasso C. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(11):1127–1136.
 19. Lee SR, Choi H, Lee BH, Kang KW, Yu ES, Kim DS, et al. Modified dose of melphalan-prednisone in multiple myeloma patients receiving bortezomib plus melphalan-prednisone treatment. *Korean J Intern Med.* 2019;34(6):1333–1346.
 20. Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):683–687.
 21. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487–2498.
 22. Haute Autorité de Santé (HAS) - Institut National du Cancer (INCa). Guide Affection Longue Durée (ALD) - Myélome multiple. 2010;48.
 23. Di Marzo L, Desantis V, Solimando AG, Ruggieri S, Annese T, Nico B, et al. Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: Emerging new players. *Oncotarget.* 2016;7(37):60698–60711.
 24. Landgren O, Lu SX, Hultcrantz M. MRD testing in multiple myeloma: the main future driver for modern tailored treatment. *Semin Hematol.* 2018;55(1):44–50.
 25. Kyle RA, Rajkumar S V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3–9.

26. Collins I, Wang H, Caldwell JJ, Chopra R. Chemical approaches to targeted protein degradation through modulation of the ubiquitin-proteasome pathway. *Biochem J.* 2017;474(7):1127–1147.
27. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs.* 2017;77(5):505–250.
28. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Thalidomide. 2017;1–150.
29. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Lénalidomide. 2017;1–150.
30. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Pomalidomide. 2017;1–150.
31. Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC, Richardson PG. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(4):561–584.
32. Scott K, Hayden PJ, Howman A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11).
33. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Bortézomib. 2017;1–150.
34. Van De Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: Back to the future. *Blood.* 2018;131(1):13–29.
35. Van De Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: Mechanisms of action and modes of resistance. *Front Immunol.* 2018;9(SEP):1–12.
36. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Daratumumab. 2017;1–150.
37. Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy.* 2015;7(11):1187–1199.
38. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: Potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9(AUG).
39. Tai YT, Anderson KC. B cell maturation antigen (BCMA)-based immunotherapy for multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(11):1143–1156.
40. CHMP. Annexe I Résumé Des Caractéristiques Du Produit Belantamab-Mafodotin. 2017;1–150.
41. Das DS, Ray A, Song Y, Richardson P, Trikha M, Chauhan D, et al. Synergistic anti-myeloma activity of the proteasome inhibitor marizomib and the IMiD®

- immunomodulatory drug pomalidomide. *Br J Haematol.* 2015;171(5):798–812.
42. Costa F, Dalla Palma B, Giuliani N. CD38 Expression by myeloma cells and its role in the context of bone marrow microenvironment: modulation by therapeutic agents. *cells.* 2019;8(12).
 43. Powell KL. Monoclonal antibodies. *J Biol Educ.* 1984;18(4):289–292.
 44. INCa. Immunothérapie : mode d'action. 2020;1–5. Available from: <http://e-cancer.fr/Pa>
 45. Therapeutics J. juno-leukapheresis. 2014.
 46. Yang Y, Jacoby E, Fry TJ. Challenges and opportunities of allogeneic donor derived CAR T cells. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(6):509–515.
 47. Maus M V., Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *Oncologist.* 2016;21(5):608–617.
 48. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125(26):4017–4023.
 49. Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature.* 2017;545(7655):423–31.
 50. Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: The fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1145–54.
 51. Mads Hald Andersen, David Schrama, Per thor Straten JCB. Cytotoxic T Cells. *J Invest Dermatol.* 2005;126:1–10.
 52. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol.* 2001;1(3):220–228.
 53. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(1):35–45.
 54. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: Best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105(2):297–316.
 55. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(3):185–99.
 56. Alcantara M, Tesio M, June CH, Houot R. CAR T-cells for T-cell malignancies:

- challenges in distinguishing between therapeutic, normal, and neoplastic T-cells. *Leukemia*. 2018;32(11):2307–2315.
57. Cummins KD, Gill S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute myeloid leukemia: How close to reality? *Haematologica*. 2019;104(7):1302–1308.
 58. Brudno J, Maric I, D Hartman S, Rose JJ, Wang M, Lam N, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-Cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(22):2267–2280.
 59. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726–1737.
 60. Yaqub F. 2019 ASH Annual Meeting. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):27.
 61. Gazeau N, Manier S. Le microenvironnement immunitaire et les immunothérapies dans le myélome multiple. *Hématologie*. 2020 May 1;26(2):4–11.
 62. Manier S, Bcma CART. Immunothérapies : nouveautés dans le myélome multiple. 2020;XV:4–10.
 63. Abstract LB 61e congrès de l'ASH. Actualité myélome. 61ème congrès de l'ASH. 2020;10:53–58.
 64. Rodríguez-Lobato LG, Ganzetti M, Fernández de Larrea C, Hudecek M, Einsele H, Danhof S. CAR T-Cells in multiple myeloma: state of the art and future directions. *Front Oncol*. 2020;10:1–21.
 65. Bu D xiu, Singh R, Choi EE, Ruella M, Cruz SN, Mansfield KG, et al. Pre-clinical validation of B cell maturation antigen (BCMA) as a target for T cell immunotherapy of multiple myeloma. *Oncotarget*. 2018;9(40):25764–25780.
 66. Costello C, Davies FE, Cook G, Vela-Ojeda J, Omel J, Rifkin RM, et al. INSIGHT MM: A large, global, prospective, non-interventional, real-world study of patients with multiple myeloma. *Futur Oncol*. 2019;15(13):1411–1428.
 67. Perrot A, Augé H, Clément-Filliatre L. Quelle prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à la greffe ? L'arrivée de l'immunostimulation. *Hématologie*. 2020 May 1;26(2):12–20.

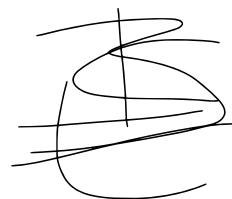
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) BEAUMET CLARA

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 : 21401303

N° Thèse : 71

Nom et Prénom : BEAUMET Clara

Sujet : Prise en charge actuelle du myélome multiple et potentiel des thérapies par CAR-T cells

.....
.....

Tours, le : 27/09/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Dr. FOUCAULT Amélie



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



BEAUMET CLARA

N° 71

TITRE DE LA THÈSE

**PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU MYÉLOME MULTIPLE ET LE POTENTIEL DES
THÉRAPIES PAR CAR-T CELLS**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le Myélome Multiple est une hémopathie maligne pour le moment incurable. Il est caractérisé par la prolifération médullaire de plasmocytes malins produisant une immunoglobuline monoclonale. Cette immunoglobuline monoclonale présente alors en grande quantité est responsable de nombreux symptômes notamment au niveau osseux et rénal. Les vingt dernières années ont été prolifique en termes d'avancées pharmaceutiques et thérapeutiques dans le myélome multiple, ce qui a permis une nette amélioration dans la prise en charge et dans la survie globale des patients. Néanmoins, la mise en place des protocoles de traitement reste complexe car de multiples combinaisons de molécules peuvent être employées. Les cellules CAR-T, médicaments de thérapie cellulaire et génique issus de la reprogrammation génique des lymphocytes T, apparaissent comme une nouvelle étape dans le traitement du myélome multiple. Le traitement des patients implique un processus de fabrication individualisé, complexe, mais des résultats prometteurs sont observés dans les essais cliniques de phase II avec l'obtention de taux de rémission complète entre 40% et 80% dans cette hémopathie maligne à cellules B, auparavant sans alternatives.

Myélome multiple, maladie de Kahler, plasmocytose médullaire, immunoglobuline monoclonale, hypercalcémie, Thalidomide, Lénalidomide, Pomalidomide, Bortézomib, Daratumumab, Melphalan, Belantamab-Mafodotin, CD38, cellules souches hématopoïétiques., CAR-T, thérapie cellulaire, thérapie génique, médicament de thérapie innovante

JURY

PRÉSIDENT : Mme **Claire POUPLARD**, Professeur d'Hématologie et Praticien Hospitalier, Faculté de Tours

MEMBRES : Mme **Amélie FOUCAULT**, Assistante Hospitalo-Universitaire en Cancérologie et Praticien Hospitalier, Faculté de Tours

Mme **Géraldine QUESNE**, Docteur en Pharmacie (Officine des Montils)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 3 SEPTEMBRE 2021 À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE TOURS