

Année: 2020

Thèse N°: 48

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Monsieur DAANI Yassine

Né le 23 Août 1995 à Beni Mellal

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Myélome multiple - Avancées thérapeutiques - Chimiothérapie - Immunothérapie -
Résistance aux médicaments.

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعِظِيمُ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPQ</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie ***Directeur Hôp.Ar.-razi Salé***
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie ***Doyen de la FMP Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr
.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pneumo-ptisiologie ***Directeur Hôp. My Youssef***
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • ***Directeur Hôp. Cheikh Zaid***
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN
Soumia

Décembre 2002

AL BOUZIDI Abderrahmane*

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUI.AADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACH Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ
 Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie

 Chirurgie Cardia-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie **(mise en disponibilité)**
 Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur*
Hôpital Ibn Sina Mar
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo- Phtisiologie

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

*Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL LABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa ""*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALJAbdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne ***Directeur ERSSM***
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUEWAA Khalil *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BEIAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSGHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie

*Enseignants Militaires

Pr. KADIRI Mohamed *

Pr. LATIB Rachida

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr. MEDDAH Bouchra

Pr. MELHAOUI Adyl

Pr. MRABTI Hind

Pr. NEJJARI Rachid

Pr. OUBEJJA Houda

Pr. OUKABLI Mohamed *

Pr. RAHALI Younes

Pr. RATBI Ilham

Pr. RAHMANI Mounia

Pr. REDA Karim *

Pr. REGRAGUI Wafa

Pr. RKAIN Hanan

Pr. ROSTOM Samira

Pr. ROUAS Lamiaa

Pr. ROUIBAA Fedoua *

Pr. SALIHOUN Mouna

Pr. SAYAH Rochde

Pr. SEDDIK Hassan *

Pr. ZERHOUNI Hicham

Pr. ZINE Ali *

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

Neurologie

Physiologie

Rhumatologie

Anatomie Pathologique

Gastro-Entérologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Gastro-Entérologie

Chirurgie Pédiatrique

Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEA. IDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OUIAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

*Enseignants Militaires

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa
PROFESSEURS AGREGES:

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. ELASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

*Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rjae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *

Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi

Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham *

Pr. BOUKHRIS Jalal *

Pr. CHAFRY Bouchaib *

Pr. CHAHDI Hafsa *

Pr. CHERIF EL ASRI Abad *

Pr. DAMIRI Amal *

Pr. DOGHMI Nawfal *

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham *

Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *

Pr. EL HJOUI Aabderrahman *

Pr. EL KAOUI Hakim *

Pr. EL WALI Abderrahman *

Pr. EN-NAFAA Issam *

Pr. HAMAMA Jalal *

Pr. HEMMAOUI Bouchaib *

Pr. HJIRA Naoufal *

Pr. JIRA Mohamed *

Pr. JNIE NE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham *

Pr. MAHFOUD Tarik *

Pr. MEZIANE Mohammed *

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *

Pr. MOUZARI Yassine *

Pr. NAOUI Hafida *

Pr. OBTEL Majdouline

Pr. OURRAI Abdelhakim *

Pr. SAOUAB Rachida *

Pr. SBITTI Yassir *

Néphrologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Radiothérapie

Gynécologie-obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Traumatologie-orthopédie

Traumatologie-orthopédie

Anatomie Pathologique

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-réanimation

Pharmacie Galénique

Virologie

Gynécologie-obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine Interne

Physiologie

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-réanimation

Chirurgie Cardio-vasculaire

Ophthalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

*Enseignants Militaires

Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces



À mes chers parents

Source inépuisable d'amour, de bonheur et de tendresse. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mon affection, mon estime et mon profond respect. Je ne saurais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour les sacrifices consentis pour mon éducation et ma formation. Que ce modeste travail soit le gage de mon amour familial et ma profonde gratitude. Puisse Dieu, le Très Haut, vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes chères sœurs Siham et Hajar et mon adorable frère Abdessamad

Nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments, votre amour, énergie, joie et sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

*À TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE PETITS ET
GRANDS*

*Merci pour vos encouragements et vos motivations, Je vous dédie ce travail en
témoignage de mon amour, mon attachement, mon respect le plus profond et
mon affection la plus sincère*

À TOUS MES AMIS

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble, et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

À tous ceux qui me sont chers. Trouvez ici l'expression de mon dévouement, ma reconnaissance ma très haute considération.



Remerciements



À

Notre maître et Président de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde et sincère reconnaissance.

À

NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MADAME BENKIRANE SOUAD

Professeur d'hématologie biologique

*C'est un grand honneur de nous confier ce travail, nous vous remercions
d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse. Nous espérons avoir mérité votre
confiance. Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus
respectueux et les plus reconnaissants.*

À

Notre Maître et juge de thèse,

Madame le Professeur NAZIH Mona

Professeur d'hématologie biologique,

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux,

À

Notre Maître et juge de thèse,

Monsieur le Professeur JEALDI Anass

Professeur d'Hématologie Biologique

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos vifs remerciements.



Liste des abréviations



18-FDG	: 18F-Fluorodésoxyglucose
ABCG2	: ATP binding cassette super-family G member 2
AcM	: Anticorps Monoclonal
ADC	: Antibody-Drug Conjugates
ADCC	: Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
ADCP	: Phagocytose Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
APRIL	: A proliferation-inducing ligand
ARN	: Acide Ribonucléique
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATF4	: Activating Transcription Factor 4
BAFF	: B cell activating factor
Bcl-2	: B-Cell Lymphoma-2
Bcl-XL	: Bcl-2 related gene long isoform
BCMA	: B-cell maturation antigen
BiTE	: Anticorps monoclonaux bispécifiques
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
CAR-T	: Chimeric Antigen Receptor T
CCND1	: Cycline D1
CD	: Cellule Dendritique
CDC	: Cytotoxicité Dépendante du Complément
CLL	: Chaînes Légères Libres
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
CRBN	: Protéine Cereblon
CRP	: Protéine C Réactive
CSM-MB	: Cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse
CSP	: Cellules souches hématopoïétiques périphériques

CY	: cytochrome
Del	: Délétion
DKK1	: Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1
DPd	: Protocole Daratumumab-Pomalidomide-Dexaméthasone
DRd	: Protocole Daratumumab-Lénalidomide-Dexaméthasone
DVd	: Protocole Daratumumab-Bortézomib-Dexaméthasone
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
EGFR	: Epidermal Growth Factor
EMA	: European Medicines Agency
EPO	: érythropoïétine
EPS	: électrophorèse des protéines sériques
EPU	: électrophorèse des protéines urinaires
ERd	: Protocole Élotuzumab-Lénalidomide-Dexaméthasone
EZH2	: enhancer of Zeste 2
Fc	: Fragment cristallisable
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FGFR3	: Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GC	: Glucocorticoïde
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM	: Gammapathie monoclonale
HBPM	: Héparines de Bas Poids Moléculaire
HCDD	: Heavy chain deposition disease
HDAC	: Histone Désacétylase
HDACi	: Inhibiteur d'histone désacétylase
HLA	: Human leukocyte antigen
ICAM1	: La molécule d'adhésion intercellulaire 1
Ig	: Immunoglobuline
IGF-I	: L'insulin-like growth factor-1
IGH	: Chaînes lourdes des immunoglobulines

IKZF	: Ikaros family of zinc finger
IL	: Interleukine
IMiD	: immunomodulatory drugs
IMWG	: International Myeloma Working Group
IP	: Inhibiteur du protéasome
IR	: Insuffisance Rénale
IRd	: Protocole Ixazomib-Lénalidomide-Dexaméthasone
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISS	: International Staging System
IV	: Intra-veineux
IκB	: Inhibiteur Kappa B
KCd	: Protocole Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone
KIR	: killer cell Ig-like receptor
KPd	: Protocole Carfilzomib-Pomalidomide-Dexaméthasone
KRd	: Protocole Carfilzomib-Lénalidomide-Dexaméthasone
LB	: Lymphocyte B
LCDD	: light chain deposition disease
LDH	: Lactate deshydrogénase
LFA1	: Lymphocyte Function-associated Antigen 1
LT	: Lymphocyte T
M	: Composant monoclonal
MAF	: MusculoAponeurotic Fibrosarcoma
MARCKS	: Myristoylated alanine-rich c-kinase substrate
MCL alpha	: La maladie des chaînes lourdes alpha
MCL-1	: Myeloid Cell Leukemia-1
MDSC	: Cellules myéloïdes suppressives
MEC	: Matrice extracellulaire
MGUS	: Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MIP-1	: Macrophage inflammatory protein 1 alpha
miR	: MicroARN

MM	: Myélome Multiple
MMSET	: Multiple Myeloma SET Domain
MVTE	: Maladie veineuse thromboembolique
MYC	: Avian myelocytomatosis virus gene
NF-κB	: Nuclear Factor-kappa B
NK	: Natural Killer
OAF	: Osteoclast Activating Factors
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
PD-1	: Programmed cell Death 1
PKC	: Protéines kinases C
Pom / Dex	: Protocole Pomalidomide-Dexaméthasone
PRC2	: Polycomb Repressive Complex 2
Rank	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANKL	: Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RAS	: Rat Sarcoma Viral Oncogene
Rd	: Protocole Lénalidomide-Dexaméthasone
SDF1	: Stromal cell-derived factor 1
sFLC	: Serum free light chains
SLAMF	: Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member
SMM	: Smouldering Multiple Myeloma
Td	: Protocole Thalidomide-Dexaméthasone
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positron
TEV	: Thromboembolie veineuse
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TP53	: Tumor Protein 53
TRAIL	: TNF-related apoptosis-inducing
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
UICPA	: Union internationale de chimie pure et appliquée
UPP	: Ubiquitin Proteasome Pathway

VCAM1	: La molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1, : la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1
VCd	: Protocole Bortézomib-Cyclophosphamide- Dexaméthasone
VE	: Vésicule Extracellulaire
VEGF	: Vascular Endothelia Growth factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLA4	: Very Late Antigen 4
VMP	: Protocole Bortézomib-Melphalan-Prednisone
VO	: Voie orale
VRd	: Protocole Bortézomib-Lénalidomide-Dexaméthasone
VS	: Vitesse de sédimentation
VTd	: Protocole Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone
XPO1	: Exportin 1
β2m	: β2-microglobuline sérique



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Frottis sanguin montrant des rouleaux érythrocytaires	10
Figure 2 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple.	11
Figure 3 : électrophorèse des protéines sériques	13
Figure 4 : Radiographie standard	18
Figure 5 : A. Radiographie standard ; lyse de l'hémisacrum gauche et géode de la métaphyse fémorale gauche. B. Même patient, tomodensitométrie pelvienne ; meilleure visualisation des macrogéodes.....	19
Figure 6 : Signal médullaire normal (a) et pathologique (b) en pondération T1.....	21
Figure 7 : A. Coupe sagittale TEP seule. B. Coupe sagittale IRM séquence pondérée en T1.....	22
Figure 8 : Evolution du traitement du myélome multiple	39
Figure 9 : Structure chimique du Melflufène (a) et du Melphalan (b)	42
Figure 10 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes dans le myélome multiple.....	44
Figure 11 : Schéma d'action des immunomodulatory drugs (IMiDs)	46
Figure 12 : Structure et fonction du protéasome 26S / 20S.....	59
Figure 13 : Structures chimiques des inhibiteurs de protéasome avec les pharmacophores indiqués en rouge.	60
Figure 14 : Mécanisme des inhibiteurs du protéasome	62
Figure 15 : Aperçu sur l'immunothérapie du myélome multiple.....	70
Figure 16 : Cellule MM et son microenvironnement, montrant les molécules cibles.....	72
Figure 17 : Mécanisme d'action du Daratumumab dans le myélome multiple	74
Figure 18 : Les mécanismes d'action proposés de l'Élotuzumab	77
Figure 19 : Schéma des principales cibles tumorales et du mécanisme d'action des anticorps bi-spécifiques (BiTE) dans le myélome multiple.....	80
Figure 20 : Mécanisme d'action des inhibition des points de contrôle immunitaire	82
Figure 21 : Etapes de l'autogreffe de SCP	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Définition des principales dysglobulinémies monoclonales selon l'IMWG.....	25
Tableau II : Stade selon la classification de Durie-Salmon.....	32
Tableau III : Index Pronostique International (ISS, International Staging System des auteurs anglo-saxons)	33
Tableau IV : Groupes pronostiques en fonction de la cytogénétique	35
Tableau V : Quelques agents approuvés par la FDA dans le myélome multiple.....	40
Tableau VI : Propriétés pharmacologiques des IMiD.....	47
Tableau VII : Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des inhibiteurs du protéasome.	60
Tableau VIII : Schémas thérapeutiques majeurs dans le myélome multiple.....	90
Tableau IX : Échelle antalgique de l'OMS.....	109
Tableau X : critères de réponse au traitement de l'IMWG	111
Tableau XI : Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression	112
Tableau XII : Critères du MM en rechute selon l'IMWG	113
Tableau XIII : Mécanismes d'action et résistance aux médicaments des classes de médicaments les plus utilisées dans le myélome multiple	126



Sommaire



Introduction

Première partie : Présentation de la maladie du myélome multiple 3

I. Physiopathologie	4
II. Signes cliniques	5
1. Circonstances de découverte	5
2. Altération de l'état général.....	5
3. Atteinte osseuse	6
4. Atteinte rénale	6
5. Syndrome infectieux	7
6. Syndrome d'hyperviscosité.....	7
7. Complications neurologiques.....	8
8. Atteinte thromboembolique	8
III. DIAGNOSTIC.....	9
1. Hémogramme.....	9
2. Myélogramme : indispensable au diagnostic	10
3. Anomalies des protéines sériques	12
3.1. Vitesse de sédimentation.....	12
3.2. Protides totaux.....	12
3.3. Electrophorèse des protéines sériques	12
3.4. Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) des protéines sériques	14
3.5. Immunotypage (ou immunosoustraction) des protéines sériques	14
3.6. Dosage des chaînes légères libres	14
3.7. Dosage pondéral des immunoglobulines sériques.....	14
4. Anomalies des protéines urinaires	15
4.1. L'électrophorèse et l'immunofixation	15
4.2. Protéinurie totale	15
5. Hypercalcémie	16
6. Autres éléments biologiques du bilan initial.....	16
7. Enquête d'imagerie	17
7.1. Radiographies standard	17

7.2. Scanner corps entier faible dose : La tomodensitométrie (TDM)	18
7.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	19
7.4. Tomographie par émission de positron couplée à la TDM	21
7.5. Scintigraphie osseuse	23
7.6. Ostéodensitométrie.....	23
8. Critères diagnostiques	23
8.1. Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group	23
Myélome multiple	25
Plasmocytome solitaire	25
9. Différentes formes de myélome multiple	26
9.1. Myélome multiple symptomatique.....	26
9.2. Myélome multiple indolent (ou asymptomatique)	26
9.3. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale.....	26
9.3.1. Myélome non excréteur ou non sécrétant	26
9.3.2. Myélome à chaînes légères	26
9.3.3. Myélome multiple IgD	27
9.3.4. Formes très rares.....	27
9.4. Plasmocytome solitaire	27
9.5. Leucémie à plasmocytes.....	27
9.6. POEMS syndrome.....	28
10. Diagnostic différentiel	28
10.1. Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	28
10.2. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström	29
10.3. La maladie des chaînes lourdes alpha	29
10.4. Amyloïdose primaire.....	30
10.5. Gammapathies monoclonales associées à une pathologie non lymphoïde :	30
10.6. Autres	31
11. Classification et facteurs pronostiques.....	31
12. La classification de Durie et Salmon	31
13. Classification ISS.....	32

14. Anomalies cytogénétiques récurrentes du myélome multiple et leur impact clinique	34
14.1. Hyperdiploïdie.....	34
14.2. Translocations 14q32	34
14.3. Anomalies dites secondaires	35
14.4. Techniques d'évaluation du risque génétique	36
Deuxième partie : Prise en charge de la maladie	37
I. Objectif thérapeutique	38
1. Evolution du traitement du myélome multiple	38
2. Médicaments historiques	41
2.1. Agents Alkylants	41
2.1.1. Melphalan (Alkeran®).....	41
2.1.2. Cyclophosphamide (Endoxan®)	43
3. Glucocorticoïdes	44
4. Médicaments immunomodulateurs (IMiD)	45
4.1. Structure des immunomodulateurs	45
4.2. Mécanismes d'action des immunomodulateurs	45
4.3. Propriétés pharmacologiques des IMiD	47
4.4. Thalidomide (MYRIN®)	48
4.5. Lénalidomide (Revlimid®)	53
4.6. Pomalidomide.....	55
5. Inhibiteurs de protéasome	57
5.1. La voie ubiquitine-protéasome	57
5.2. Le protéasome 26S	57
5.3. Inhibiteurs du protéasome	59
5.3.1. Bortézomib (Velcade®).....	61
5.3.2. Carfilzomib	66
5.3.3. Marizomib	67
5.3.4. Ixazomib	68
5.3.5. Delanzomib.....	69
5.3.6. Oprozomib	69

6. Immunothérapie en MM	69
6.1. Anticorps monoclonaux	71
6.1.1. Daratumumab (DARZALEX®)	72
6.1.2. Isatuximab	75
6.1.3. MOR202	76
6.1.4. Élotuzumab	76
6.1.5. Autres anticorps monoclonaux	78
6.2. Anticorps monoclonaux bispécifique	78
6.3. Inhibition des points de contrôle immunitaire.....	81
6.4. Le conjugué anticorps-médicaments	82
6.5. Thérapie cellulaire adoptive	83
6.6. Cellules NK pour l'immunothérapie basée sur le récepteur d'antigène chimérique en myélome multiple	83
6.7. Vaccination des cellules dendritiques	84
7. Inhibiteurs des histones désacétylases (iHDAC)	84
7.1. Panobinostat	85
7.2. Vorinostat	86
7.3. Inhibiteurs des histones désacétylases en association	86
7.4. Inhibiteurs sélectifs des HDAC	86
8. EZH2 comme cible pour le traitement du Myélome Multiple.....	86
9. Inhibiteur sélectif de XPO1	87
10. Inhibiteur sélectif de BCL2.....	88
II. Différentes stratégies thérapeutiques	88
1. Quels patients traiter ?	88
2. Approche recommandée pour la thérapie initiale	89
2.1. Traitement initial chez les patients éligibles à l'autogreffe de CSP.....	93
2.2. Traitement initial chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSP.....	97
III. Prévention et gestion des complications liées au myélome multiple.	99
1. Maladie osseuse	99
1.1. Bisphosphonates.....	99

1.2. Dénosumab.....	100
1.3. Radiothérapie	100
1.4. Chirurgie.....	101
2. Anémie.....	101
3. Insuffisance rénale	101
4. Complications thromboemboliques	102
5. Neuropathie périphérique.....	102
6. Prophylaxie et traitement des infections	104
7. Réactions cutanées sévères	105
8. Réactions liées à la perfusion.....	105
9. Nausées et vomissements.....	106
9.1. Prise en charge des NVCi	106
9.1.1. Traitements médicamenteux conventionnels.....	107
10. La diarrhée	108
11. Toxicités cardiaques et vasculaires	108
12. Tératogénicité	109
13. Traitement de la douleur	109
IV. Évaluation de la réponse au traitement.....	110
V. Prise en charge des patients atteints de myélome multiple en rechute / réfractaire	112
1. Traitement du myélome multiple en rechute	113
VI. Éducation thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie	114
VII. Différents mécanismes de résistance à la chimiothérapie.....	116
1. Altérations génétiques influençant la résistance aux médicaments dans le myélome multiple	116
2. Altérations épigénétiques et microARN responsables de la résistance aux médicaments dans le MM	118
3. Transport anormal de médicaments	119
4. Échappement à l'apoptose, activation de l'autophagie et voies de signalisation intracellulaire dérégulées	119
5. Persistance des cellules souches cancéreuses	122

6. Microenvironnement tumoral	122
7. Autres mécanismes spécifiques pour les immunothérapies avec des anticorps	125

Conclusion

Résumés

References



Introduction



Le myélome multiple (MM) (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux responsables d'un envahissement de la moelle osseuse et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale ou d'un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines [1].

Le MM représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % de toutes les hémopathies malignes ; il vient à la deuxième position après les lymphomes non hodgkiniens.

L'homme est plus touché que la femme avec une incidence moyenne annuelle de 4,7 pour 100 000 et 3,2 pour 100 000 respectivement, cette incidence augmente progressivement avec l'âge quels que soient le sexe et la race pour un âge moyen au diagnostic de 70 ans.

Le MM est deux fois plus fréquent chez les Noirs américains, et plus rare chez les Asiatiques. Cette hémopathie s'observe rarement avant 40 ans (moins de 2 % des cas) [2].

L'étiologie du MM est pour l'instant inconnue. Certains facteurs de risques ont été incriminés tel que l'exposition à des produits chimiques (formaldéhyde, benzène) et aux pesticides. [3] Mais le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes [4].

Il existe de rares cas familiaux laissant supposer l'existence de facteurs de prédisposition génétique [5].

Le MM reste malheureusement une maladie incurable à l'heure actuelle. Pourtant, ces deux dernières décennies ont été marquées par des progrès dans la compréhension de la physiopathologie du myélome, ce qui a permis le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, améliorant la survie et la qualité de vie des patients. Les critères diagnostiques et pronostiques du myélome ont été revus et sont maintenant plus performants pour détecter des stades précoces et déterminer ainsi la stratégie thérapeutique à entreprendre.[6]

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les traitements actuels du myeloma multiple.

Première partie :
Présentation de la maladie
du myélome multiple

I. Physiopathologie

Dans la majorité des cas, le myélome multiple est précédé par une phase précancéreuse bénigne nommé MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée), bien que celle-ci n'est pas toujours décelée avant le diagnostic de myélome [7].

Le risque de progression de MGUS en MM est d'environ 1 % par an, le mécanisme de cette transformation n'est pas encore bien connu mais une instabilité génétique est vraisemblablement impliquée. Il s'agit notamment des mutations de RAS et p53, de la méthylation de p16, des anomalies de MYC, et des translocations secondaires [8].

Au cours des MGUS, la seule anomalie constatée est la sécrétion excessive d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale par un clone plasmocytaire échappant au contrôle, la maladie reste asymptomatique.

Dans le MM les plasmocytes tumoraux interagissent avec les cellules stromales de la moelle osseuse et induisent la production de certaines substances appelées OAF (Osteoclast Activating Factors) dont l'IL-6, du TNF- α , de l'IL-1, voie Rank-Rank-L ces substances vont stimuler la résorption ostéoclastique. A l'inverse, l'activité des ostéoblastes est inhibée par le DKK-1 et la sclérostine. Cette rupture d'homéostasie entre le taux d'ostéoblastes et d'ostéoclastes a pour conséquence une destruction osseuse qui est caractéristique de cette maladie. Cette destruction osseuse entraîne des lacunes osseuses, des douleurs osseuses, une hypercalcémie.

Les plasmocytes myélomateux libèrent d'autres substances qui endommagent l'érythropoïèse normale, causant une anémie.

D'autres cytokines peuvent agir sur les lymphocytes B en inhibant le rétrocontrôle de cette prolifération plasmocytaire.

Ces substances peuvent aussi réduire la production des Igs par les plasmocytes normaux responsables ainsi d'une hypogammaglobulinémie polyclonale et favorisant les infections.

La sécrétion excessive de l'immunoglobuline monocanale va entraîner une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la viscosité sanguine et une hyperprotidémie responsable de l'apparition d'un pic à l'électrophorèse.

Parfois le clone plasmocytaire ne secrète que des chaînes légères d'immunoglobulines qui peuvent se précipiter au niveau du parenchyme rénal induisant des tubilopathies ou une insuffisance rénale, autre forme de complications du myélome.[9]

II. Signes cliniques

1. Circonstances de découverte

La découverte de MM peut être évoquée devant l'apparition de symptômes comme elle peut être fortuite.

Symptômes évocateurs de myélome multiple :

- Douleurs osseuses typiquement persistantes et résistantes aux antalgiques.
- Complications :
 - Fractures pathologiques,
 - Troubles neurologiques,
 - Des infections à répétition,
 - Insuffisance rénale...

Le diagnostic est posé chez un patient asymptomatique, par le biais d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS) pratiquée de routine ou lors de l'investigation d'une anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) élevée ou d'une insuffisance rénale.

Le myélome peut également être suspecté : lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM), réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale [10, 11].

2. Altération de l'état général

Asthénie, amaigrissement, fébricule [12].

3. Atteinte osseuse

Signes ostéoarticulaires révélateurs

- Douleurs osseuses : présentes chez 70 % des patients au moment du diagnostic, nocturnes, insomniantes, d'aggravation progressive, intenses, résistantes aux antalgiques usuel, principalement localisées au rachis et aux côtes.[3, 13]

- Les fractures pathologiques sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épidurite ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications.

4. Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. L'atteinte rénale est le plus souvent secondaire à une tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des cas). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux. Elle peut être favorisée par d'autres facteurs, tels qu'une hypercalcémie, une déshydratation ou une Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés).

Autres causes d'atteinte rénale :

- **Syndrome de Fanconi** : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie « microcristalline » proximale)

- **Syndrome de Randall** : maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés [14].

- **Amylose** :

L'amylose AL survient dans 15 % des cas environ. Elle entraîne des manifestations rénales (syndrome néphrotique), cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), digestives

(macroglossie, hémorragies), neurologiques (canal carpien, neuropathies périphériques), hématologiques (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre [11].

5. Syndrome infectieux

Au cours du myélome la baisse de synthèse des immunoglobulines normales induit un déficit de l'immunité humorale, la conséquence de ce déficit immunitaire est l'augmentation du risque d'infections plus particulièrement les infections respiratoires (ORL, sinusiennes, broncho-pulmonaires) et urinaire, dont les germes les plus fréquents sont des bactéries encapsulés comme le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et l'haemophilus (*Haemophilus influenzae*). Ces infections sont présentes chez environ 10% des patients lors du diagnostic et restent la première cause de décès dans 20 à 50% des cas.

Le risque infectieux est favorisé par la corticothérapie et la neutropénie induite par la chimiothérapie.

Toute fièvre chez un patient atteint de myélome est en faveur d'une infection en cours et nécessite un traitement urgent.

6. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité est très rare il peut être observé lorsque le taux de l'Ig dans le sang est très important, particulièrement dans le MM à IgA, puisque ces molécules ont tendance à se polymériser, ou dans les rares MM à IgM (pentamériques).

Les signes cliniques liés à l'hyperviscosité sont :

- Neurosensorielles (troubles visuels ou auditifs),
- Neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma),
- Et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis).

En cas de suspicion clinique, le diagnostic est réalisé par un examen du fond de l'œil, montrant des dilatations veineuses, hémorragies rétinienne, micro anévrysmes, exsudats et œdème papillaire.

Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome [14].

7. Complications neurologiques

L'atteinte neurologique se caractérise le plus souvent par une compression médullaire liée à une fracture vertébrale, une épidurite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparaît de manière brutale et peut concerner 5 % des patients. La compression médullaire se traduit cliniquement par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens) nécessitant, après IRM, un traitement chirurgical d'urgence dans les 24 premières heures.

Les atteintes du nerf périphérique sont très fréquentes. Il s'agit souvent d'une polyneuropathie sensitive qui est associées à des douleurs neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par le Thalidomide ou le Bortézomib. [3, 14].

8. Atteinte thromboembolique

Le risque thromboembolique est élevé chez les patients atteints du MM du fait du processus tumoral, de leur terrain et de leur exposition à des thérapeutiques prothrombogènes. Le risque de Maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est multiplié par 7,5 à 1 an du diagnostic du myélome, par 4,6 à 5 ans et par 4,1 à 10 ans, en comparaison à des témoins de même âge et de même sexe, en effet ce risque paraît maximal au cours des premiers mois de traitement et diminue avec le temps.

Toutefois, avec l'utilisation des thérapeutiques anticancéreuse notamment les IMiDs (immunomodulatory drugs) comme le Thalidomide et le Lénalidomide en association à de la Dexaméthasone ou à une polychimiothérapie à base d'anthracyclines, une augmentation significative de l'incidence des événements thromboemboliques a été observée. Ces événements thrombotiques ont un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MM et sur leur qualité de vie, aussi, d'où une thromboprophylaxie est parfois nécessaire [15].

III. DIAGNOSTIC

Le bilan biologique initial des patients chez qui on suspecte un MM comprend une analyse de l'hémogramme avec un examen du frottis sanguin périphérique ainsi qu'un bilan biochimique complet comprenant les électrolytes et le calcium en particulier, l'albumine ainsi que les protides totaux, et l'évaluation de la fonction rénale.

Le bilan d'une gammapathie monoclonale comprend une analyse sérique et urinaire au diagnostic. Une électrophorèse conventionnelle peut être utile dans le dépistage, toutefois afin de quantifier les immunoglobulines sériques, une analyse par néphélométrie quantitative ou par densitométrie est nécessaire. La confirmation de la présence d'une gammapathie monoclonale doit être faite par immunofixation ou immunosoustraction sérique.

Le dosage des chaînes légères libres sériques (CLL) est également requis, cet examen s'est révélé très important dans les cas de MM à chaîne légère et dans les formes dites non sécrétantes ou oligo-sécrétantes. Cette analyse permet également de déterminer le risque de progression d'une MGUS ou d'un MM asymptomatique par le calcul du «Free light chain ratio». En effet, plus la différence entre les CLL kappa et lambda est grande, plus la probabilité d'évolution en MM est haute.

L'analyse des urines doit être faite sur une récolte de 24h pour la détermination des protéines de Bence-Jones, une détermination de la protéinurie totale est également recommandée [16].

1. Hémogramme

L'anémie est l'anomalie la plus fréquente, Elle est présente chez 70% des patients au diagnostic, le plus souvent normochrome, normocytaire (parfois macrocytaire), arégénérative.

L'observation du frottis sanguin montre la présence des rouleaux érythrocytaires très évocateurs du myélome (figure 1).

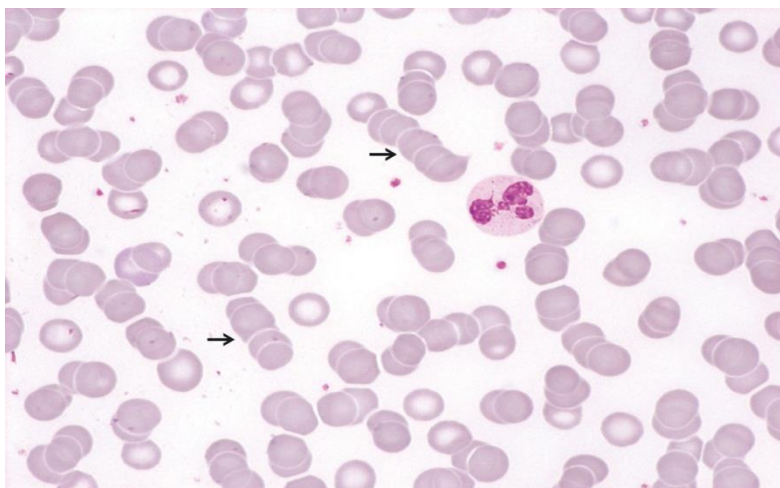


Figure 1 : Frottis sanguin montrant des rouleaux érythrocytaires [17]

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'anémie parmi lesquels : infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en érythropoïétine (EPO), suppression de l'érythropoïèse par les cytokines, phénomène d'hémodilution et, ultérieurement, les traitements administrés.

La thrombopénie est présente chez environ 5 % des patients alors que la leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale, de l'appauvrissement de la moelle osseuse, aggravée par les chimiothérapies reçues.

Il est possible bien que rare d'observer des plasmocytes dans le sang circulant au diagnostic (2 % des cas, pouvant aller jusqu'au diagnostic de leucémie à plasmocytes primitive). Toutefois un hémogramme normal peut parfois être observé [17, 19].

2. Myélogramme : indispensable au diagnostic

Il est réalisé à partir d'une ponction de la moelle osseuse de préférence au niveau du sternum ou de la crête iliaque le myélogramme est indispensable pour établir le diagnostic. Après une anesthésie locale, l'os est percé à l'aide d'un trocart et une seringue aspire l'échantillon médullaire. Un frottis est ensuite réalisé en étalant la moelle sur des lames et observé au microscope.

Les cellules prélevées dans la moelle osseuse sont observées attentivement au microscope par un cytologiste afin de dénombrer les plasmocytes présents dans la moelle osseuse et d'observer leurs caractéristiques. Parfois, une analyse cytogénétique est également effectuée, afin de rechercher des anomalies chromosomiques dans les plasmocytes malades [20].

Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés (figure 2). Des anomalies morphologiques des plasmocytes sont souvent observées (cytoplasmes flammé, inclusions cristallines, modification de l'archoplasme, anomalies nucléaires) mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic.

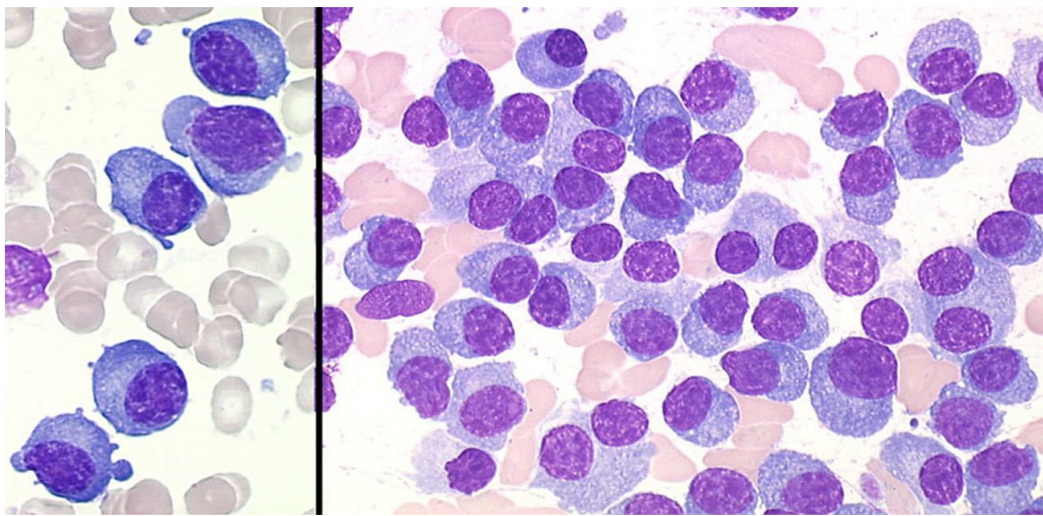


Figure 2 : Plasmocytes matures au cours du myélome multiple.

Le frottis de moelle osseuse est envahi de plasmocytes (à droite× 250) avec un noyau avec chromatine mature, (à gauche × 400)[Coloration MGG] [21].

La biopsie ostéomédullaire (BOM) est nécessaire si le myélogramme n'est pas contributif. La BOM est recommandée dans le bilan des plasmocytomes supposés « solitaires», pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes [18].

Le prélèvement de moelle osseuse permet l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse, par cytogénétique conventionnelle ou surtout hybridation in situ fluorescente, qui fournit d'importantes informations pronostiques. Il permet aussi dans des laboratoires spécialisés, la

détermination de l'index cinétique de phase S. parfois, un premier myélogramme peut s'avérer normal témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire, pour mettre en évidence l'infiltration tumorale. L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare [22].

3. Anomalies des protéines sériques

3.1. Vitesse de sédimentation

La Vitesse de sédimentation est très augmentée (>100 mm) dans 85 % des cas du fait de l'immunoglobuline et de l'anémie. Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, une VS augmentée doit faire évoquer le diagnostic de gammapathie monoclonale et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est normale, ou peu augmentée, dans le cas d'un MM à chaînes légères, non excrétant ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline), dans ce cas la mesure de VS dans le suivi des patients n'a aucun intérêt.[18]

3.2. Protides totaux

Du fait de l'accumulation des immunoglobulines, le taux sérique des protides totaux est souvent augmenté (hyperprotidémie) au-dessus de 80 g/l, sauf s'il s'agit d'un myélome avec une protéinurie de Bence-Jones [3].

3.3. Electrophorèse des protéines sériques

Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic à base étroite correspondant à la présence d'une protéine d'aspect monoclonale dans la zone des gammaglobulines, des β -globulines (isotypes IgA, IgM), et très rarement des α_2 -globulines (figure 3) [18].

La détection d'un composant monoclonal (M) est le facteur biologique le plus caractéristique de la MM. Bien que la quantité de composant M ait été fréquemment utilisée pour le diagnostic différentiel de la MM et de la MGUS (cette dernière a une valeur <3 g/dl), ce n'est pas un paramètre qui peut être utilisé exclusivement, puisque de nombreux patients atteints de MM présentent une valeur inférieure à 3 g/dl. En outre, le composant M est le marqueur le plus largement utilisé pour surveiller l'évolution de la maladie. Les études sur les

protéines sériques fournissent des informations non seulement sur le composant M mais aussi sur le niveau des Igs polyclonales, qui sont généralement déprimés dans le MM (hypogammaglobulinémie en général sévère, inférieure à 3 g/l), et le niveau d'albumine, où une diminution est associée avec un pronostic défavorable [23].

L'absence de pic à l'EPS n'élimine pas le diagnostic du MM puisque il peut s'agir d'un MM à chaînes légères, d'un myélome non sécrétant ou un MM à IgD, dans ce cas la seule anomalie sérique pouvant être détectée est une hypogammaglobulinémie sévère (figure 3) [18].

La mise en évidence d'une anomalie d'aspect monoclonal à l'électrophorèse doit conduire :

- À son identification immunologique qui permettra d'en confirmer le caractère monoclonal,
- Et à l'estimation de la concentration du composant monoclonal par l'intégration du ou des pics électrophorétiques.

Deux techniques permettent de caractériser un composant monoclonal : l'immunofixation et l'immunotypage (ou immunosoustraction) [24].

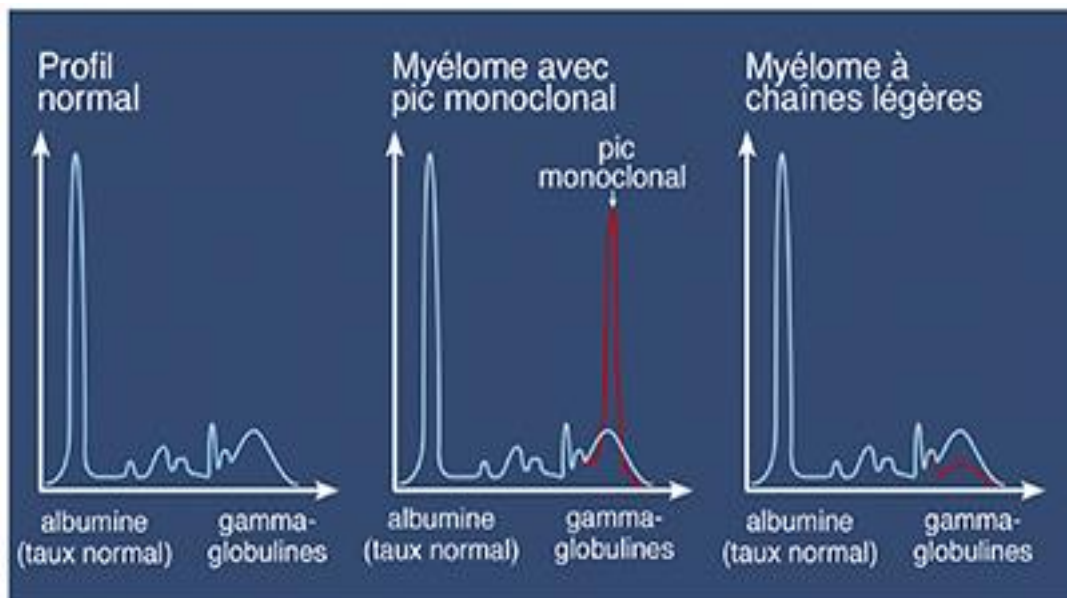


Figure 3 : électrophorèse des protéines sériques [20]

3.4. Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) des protéines sériques

L'immunofixation est la technique de référence pour l'identification du composant monoclonal. Elle permet de caractériser simultanément l'isotype de chaîne lourde et l'isotype de chaîne légère associée ou non à la chaîne lourde [24].

Environ 65 % des myélomes multiples sont d'isotype IgG, 15 % d'isotype IgA, 15 % de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares (non sécrétants, IgD, IgM, IgE). La classe de chaîne légère, indépendamment de l'isotype, est de nature κ dans deux tiers des cas et λ dans un tiers des cas [18].

3.5. Immunotypage (ou immunosoustraction) des protéines sériques

L'immunotypage peut constituer une alternative à l'immunofixation dès lors qu'un pic d'aspect monoclonal est visible à l'électrophorèse ; dans le cas contraire, l'immunofixation doit être préférée.

L'immunotypage ne permet pas toujours de mettre en évidence des CLL monoclonales circulantes associées à l'Ig monoclonale.

L'immunotypage ne permet pas la caractérisation des IgD et des IgE car les antisérums nécessaires ne sont pas disponibles [24].

3.6. Dosage des chaînes légères libres

Le dosage des CLL sériques est très utile en cas de MM à chaîne légère et de myélome non sécrétant. Il sert également à déterminer le risque de progression d'une MGUS ou d'un MM asymptomatique par le calcul du « Free light chain ratio ». En effet, plus la différence entre les CLL kappa et lambda est grande, plus le risque d'évolution en MM est haute [16].

3.7. Dosage pondéral des immunoglobulines sériques

Le dosage des différentes immunoglobulines est réalisé par néphélométrie quantitative. Celui-ci permet de confirmer l'hypogammaglobulinémie polyclonale. Mais cette méthode reste toutefois imprécise. Celle-ci ne peut pas servir au diagnostic d'un MM et vient en complément après une électrophorèse et une immunofixation des protéines sériques [25].

4. Anomalies des protéines urinaires

L'analyse des urines doit être faite sur une récolte de 24h.

4.1. L'électrophorèse et l'immunofixation

L'électrophorèse des protéines urinaires (EPU) met en évidence dans 90 % des cas une protéinurie dite protéinurie de Bence-Jones, constituée d'une seule chaîne légère d'Ig, elle correspond à une protéine thermosoluble qui précipite à 56 °C et se redissout à 100 °C. Il s'agit d'une conséquence d'un excès de synthèse de chaînes légères monoclonales par rapport aux chaînes lourdes.

L'immunofixation permet de préciser le type κ ou λ des chaînes légères retrouvées dans les urines. Les lourdes n'étant retrouvées que de façon exceptionnelle compte tenu de leur poids moléculaire.

4.2. Protéinurie totale

Une détermination de la protéinurie totale est également recommandée. Car le myélome peut être confondu avec une amylose AL primitive, ou peut aussi être compliqué d'une autre maladie de dépôts d'immunoglobuline (LCDD, HCDD, LHCDD). Contrairement au MM ces affections sont généralement associées à une atteinte rénale de type glomérulaire, marquée par la présence possible de protéinurie de Bence-Jones, mais surtout par une albuminurie supérieure à 1 g/24 heures.

Nous rappelons ici, que l'atteinte rénale dans le myélome est toujours de type tubulaire, marquée par une protéinurie essentiellement de type Bence-Jones, et s'il existe une albuminurie, elle est minime. La mesure précise de la composante chaîne légère de l'Ig monoclonale est aujourd'hui réalisée avec le test dit du dosage sérique des CLL, test recommandé pour le suivi dans la prise en charge des myélomes multiples à chaînes légères et des myélomes multiples non ou peu excréteur.

Les EPS (et EPU) et CLL sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Il est en revanche totalement inutile en routine de multiplier les immunofixations, l'isotype de la protéine monoclonale ne se modifiant pas au cours de l'évolution, de même pour le dosage pondéral.

Le contrôle de l'immunofixation n'a de sens que pour confirmer une réponse complète et si changement d'isotype lors de la rechute. Il est très important de préciser aux laboratoires l'existence connue de la gammapathie monoclonale [3, 17].

5. Hypercalcémie

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication mais elle induit une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique et une insuffisance rénale à long terme. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue. Le principal est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1, DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue d'une hypercalcémie [14].

Lors de l'interprétation biologique de la calcémie, il est nécessaire de tenir compte du taux sérique d'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, il faut calculer selon la formule suivante la calcémie corrigée, meilleur reflet de la fraction libre active.

$$[\text{Ca « corrigé » (mmol/L)} = \text{Ca mesuré (mmol/L)} + 0,020 \text{ ou } 0,025 (40 - \text{albumine (g/L)})] [26].$$

On parle d'hypercalcémie quand le taux est $\geq 2,75$ mmol/L.

6. Autres éléments biologiques du bilan initial

Ils ont pour but :

- ✓ De rechercher une complication : état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique et calcul de la clairance de la créatinine, dosage de la calcémie pour dépister l'hypercalcémie, ces deux paramètres seront très régulièrement réévalués dans le suivi des patients ;
- ✓ D'apprécier le pronostic (tableau III) : les dosages de la $\beta 2$ -microglobuline sérique ($\beta 2m$) (et de l'albumine sérique) et des LDH sériques sont indispensables ;

- ✓ De façon rare, d'observer des troubles de l'hémostase (manifestations hémorragiques avec syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle, exceptionnellement des troubles de coagulation) [18].

7. Enquête d'imagerie

L'évaluation osseuse du MM est très importante. Les nombreux examens d'imagerie osseuse disponibles permettent, non seulement de préciser l'importance des destructions osseuses liées au MM et leurs complications, mais également (à des degrés divers) d'évaluer l'infiltration médullaire plasmocytaire, le pronostic, la réponse au traitement, et l'activité de la maladie [27]. La radiographie standard constitue la principale méthode d'exploration du MM. Actuellement, l'International Myeloma Working Group (IMWG) valide et recommande les techniques d'imagerie modernes : l'IRM corps entier et la tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-Désoxy-Glucose couplée au Scanner (TEP CT 18 FDG) pour le diagnostic du MM [28].

7.1. Radiographies standard

Les radiographies du squelette sont toujours considérées comme l'examen d'imagerie de référence dans l'investigation de lésions osseuses, Il s'agit du bilan standard comprenant des radiographies du crâne, du rachis entier, du grill costal, des os longs et du bassin D'autres clichés peuvent être nécessaires en fonction des signes cliniques. Lors de l'évaluation initiale du MM, 56 à 79 % des bilans squelettiques sont anormaux. Elles permettent de déterminer le stade selon la classification de Salmon et Durie (1975). Les lésions osseuses ne sont visibles qu'après perte d'au moins 30% de l'os, elles sont donc d'une sensibilité faible, jusqu'à 50 % des lésions osseuses ne sont pas diagnostiquées. Elles visualisent mal certaines zones et les envahissements médullaires diffus sont souvent non déterminés [27, 29].

Les lésions lytiques prédominent sur le squelette axial, crâne, rachis, cage thoracique et le pelvis et la partie proximale des membres.

Les lésions lytiques sur les clichés sont typiquement des lacunes « à l'emporte-pièce » (66 %), sans liseré d'ostéosclérose périphérique (car de croissance rapide) : elles correspondent à des amas de plasmocytes tumoraux avec lyse des travées osseuses. Ces

lacunes sont souvent multiples infracentimétriques confluentes, ou plus grosses véritables macrogéodes exposant à un risque fracturaire en particulier sur les os longs (Figure 4,5). Elles sont particulièrement visibles sur les os plats comme la voûte crânienne, plus difficiles à voir sur la base du crâne, les côtes, le sternum, le bassin ou le rachis dont la trame peut être « mitée ».

La radiographies standard a globalement une mauvaise sensibilité pour le diagnostic des lésions osseuses dans le MM, cependant, elle reste encore, à ce jour, recommandé comme modalité d'imagerie de première intention dans le MM du fait de sa grande accessibilité et de son faible coût [27, 30].

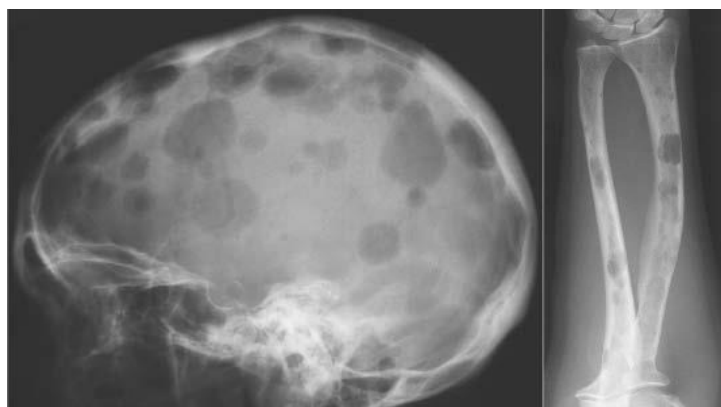


Figure 4 : Radiographie standard

à droite : lésions ostéolytique au niveau radius et du cubitus, à gauche : multiples géodes crâniennes de taille variable à l'emporte-pièce [31].

7.2. Scanner corps entier faible dose : La tomodensitométrie (TDM)

Il s'agit d'une procédure rapide avec une irradiation plus faible permettant une bonne évaluation osseuse. Il présente une bonne sensibilité car il permet de visualiser des lésions infra-radiographiques < 5mm et des lésions situées dans des zones difficilement explorables par la radiographie standard (base du crâne, sternum, sacrum...) et de visualiser l'extension aux parties molles de certains plasmocytomes osseux (Figure 5). Il présente une grande spécificité car il permet d'estimer le risque fracturaire, de guider les gestes biopsiques et la radiothérapie. Le scanner corps entier faible dose est proposée comme imagerie « de première ligne » dans plusieurs recommandations.

De même que la radiographie standard, le scanner corps entier à faible dose ne permet pas d'évaluer la réponse thérapeutique [28].

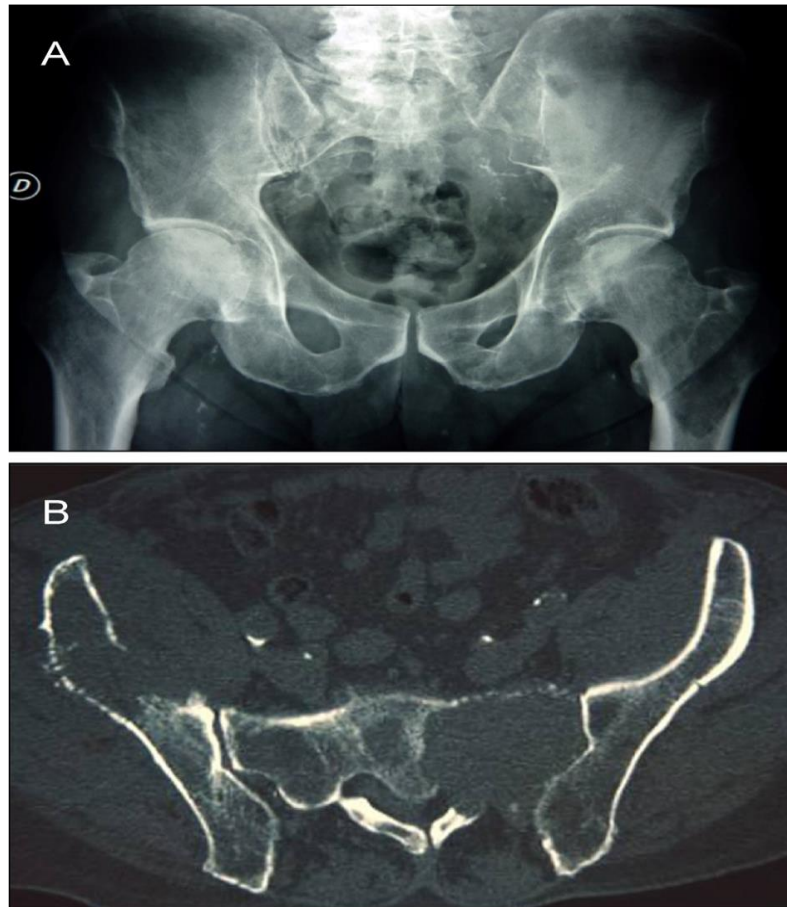


Figure 5 : A. Radiographie standard ; lyse de l'hémisacrum gauche et géode de la métaphyse fémorale gauche. B. Même patient, tomodensitométrie pelvienne ; meilleure visualisation des macrogéodes [27].

7.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est devenue très importante dans l'évaluation des lésions osseuses du MM. L'examen nécessite différentes séquences, T1, T2, STIR, et T1 avec injection de gadolinium et de préférence saturation de graisse. Les séquences T1, et STIR sont les plus utilisées, permettant d'éviter le plus souvent l'injection de Gadolinium toujours dangereuse au plan rénal.

Plusieurs aspects peuvent être observés au cours du MM : moelle normale, aspect hétérogène « poivre et sel », lésions focales nodulaires (en hyposignal T1 prenant le gadolinium et hypersignal STIR) (30 à 50 %), lésions diffuses (avec hyposignal médullaire T1 homogène) et lésions mixtes (focales et diffuses), seules les lésions focales peuvent amener, depuis 2014, à proposer un traitement anti tumoral, même chez un patient asymptomatique à bilan radiographique normal (Figure 6).

L'IRM a plus d'avantages par rapport à la radiographie standard car elle permet :

- ✓ Une détection précise et précoce des lésions osseuses lytiques.
- ✓ Une évaluation du degré d'infiltration médullaire plasmocytaire qu'elle soit associée ou non aux destructions osseuses
- ✓ Le dépistage des lésions extra médullaires (IRM corps entier)
- ✓ Intérêt pronostique avant et après traitement intensif, en effet, le nombre des lésions lytiques est un facteur pronostique important, de même que l'aspect radiologique en IRM avec un aspect d'infiltration diffuse qui est de plus mauvais pronostic qu'une infiltration plus focale.
- ✓ Le diagnostic et l'évaluation des compressions médullaires ou nerveuses au diagnostic du myélome.
- ✓ La visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque.

Avant 2014, la définition des lésions osseuses du MM se basait sur la radiographie standard. Après 2014, l'IMWG avait considéré l'IRM comme un outil validé pour le diagnostic du MM. Cela a permis de redéfinir les critères CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses (Bone)). Ainsi la présence d'au moins une lésion focale osseuse de plus de 5 mm à l'IRM associée à la présence d'une lignée plasmocytaire anormale représentant plus de 10 % de la cellularité médullaire osseuse est suffisante pour retenir le diagnostic de MM symptomatique [27, 28].

L'IRM n'est pas toujours systématique, toutefois, elle doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire.

Elle peut aussi être indiquée en cas :

- De plasmocytome apparemment solitaire, et ce indépendamment du site de la lésion ;
- D’absence de lésions lytiques à l’examen radiologique conventionnel ;
- De fractures vertébrales afin d’écarter l’hypothèse de fractures ostéoporotiques [10].

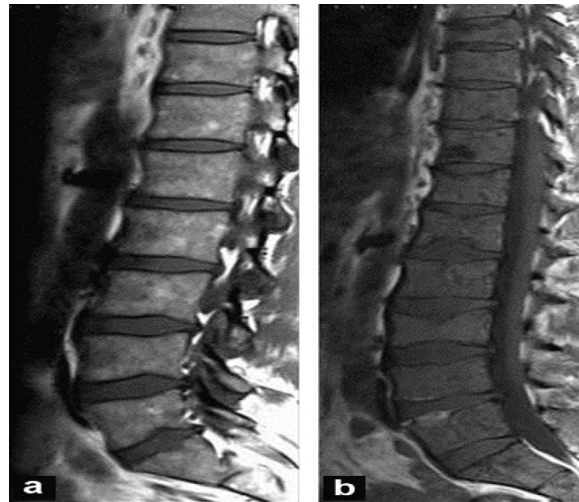


Figure 6 : Signal médullaire normal (a) et pathologique (b) en pondération T1[32].

7.4. Tomographie par émission de positron couplée à la TDM

La tomographie par émission de positron (TEP) au 18F-Fluorodésoxyglucose (18-FDG) est une imagerie nucléaire fonctionnelle corps entier. Basée sur le métabolisme des cellules tumorales et dépend de l’affinité de ces cellules pour le traceur utilisé. Le 18-FDG est le traceur utilisé dans le MM, du fait d’un fonctionnement exagéré de la glycolyse au sein de la cellule tumorale [28].

La captation de 18-FDG étant corrélée au pourcentage de plasmocytes médullaires, cette imagerie évalue l’activité métabolique de l’infiltrat médullaire plasmocytaire permettant de distinguer MM actif et MM quiescent.

Elle est très spécifique et sensible pour détecter l’infiltration myélomateuse focale, diffuse ou mixte et permet de distinguer les atteintes intra- et extramédullaire. En revanche, sa sensibilité est insuffisante pour la mise en évidence des lésions infracentimétriques. Sur le

plan diagnostique, elle permet de distinguer le myélome actif du myélome indolent et la MGUS qui sont classiquement négatifs à la TEP-TDM [11, 33].

L'autre intérêt de la 18-FDG TEP-TDM est le suivi des patients sous traitement. Il existe en effet une diminution, voire une disparition des lésions osseuses hypermétaboliques sous traitement. Ainsi la persistance de lésions hypermétaboliques pourrait signifier une rechute précoce ou une résistance au traitement et permettrait de modifier le programme thérapeutique. Dans le plasmocytome solitaire, la 18-FDG TEP-TDM semble être un outil diagnostique performant dans le classement des plasmocytomes et permettrait de détecter des lésions infracliniques ignorées par les autres techniques d'imagerie.

La 18-FDG TEP-TDM est en revanche moins performante que l'IRM pour détecter l'infiltration rachidienne [11].

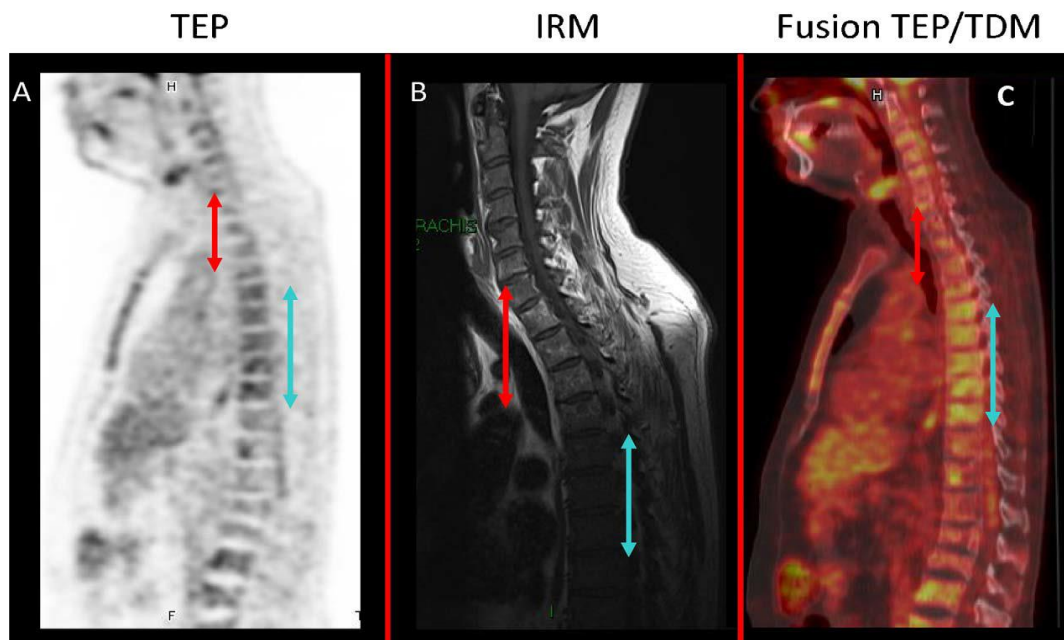


Figure 7 : A. Coupe sagittale TEP seule. B. Coupe sagittale IRM séquence pondérée en T1.

La flèche rouge de C7 à T3-T4 montre un aspect « poivre et sel » du rachis ; la flèche bleue de T5 à T7 montre un hyposignal diffus T1 du rachis, témoignant d'une infiltration diffuse ou d'une hyperplasie médullaire régénérative. C. Coupe sagittale fusion TEP/TDM. La flèche rouge de C7 à T3-T4 montre un aspect hétérogène de la fixation du rachis ; la flèche bleue de T5 à T7 montre une hyperfixation diffuse du rachis [30].

7.5. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse classique aux bisphosphonates technétiés ne figure pas parmi les recommandations internationales pour le diagnostic de MM car l'os myélomateux fixe mal le technétium du fait de l'inhibition des ostéoblastes, conduisant à une sous-estimation des lésions. Ses performances sont nettement inférieures à celle de l'IRM et de la TEP CT 18-FDG [28].

La scintigraphie au^{99m}Tc Sestamibi (en cours d'évaluation) utilise un traceur s'accumulant dans les tissus riches en cellules avec forte activité mitochondriale. Elle permettrait de mesurer l'activité du myélome [27].

7.6. Ostéodensitométrie

La densité minérale osseuse est abaissée au cours du MM, elle s'améliore après un traitement par chimiothérapie chez les patients répondeurs. Il n'existe pas de corrélation entre le T-score et les lésions ostéolytiques et la surveillance ostéodensitométrique n'est pas recommandée [28].

8. Critères diagnostiques

8.1. Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group

Selon les critères de l'IMWG, la définition du MM, ce terme renvoyant à des patients éligibles au traitement, repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ (ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé histologiquement) et au moins un des critères suivants :

- Atteinte pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (critères dits CRAB, acronyme pour Calcemia-Renal Anemia- Bone) :

- Hypercalcémie** : calcium sérique $> 0,25$ mmol/L (> 1 mg/ dL) au dessus de la limite supérieure de la normale ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL),

- Insuffisance rénale** : clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 mmol/L (> 2 mg/dL),

- Anémie** : hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale,
- Lésions osseuses** : au moins une lésion ostéolytique présente sur les radiographies du squelette, le Scanner ou TEP (tomographie à émission de positons) -Scanner ;
- Auxquels ont été ajoutés depuis 2014 trois nouveaux critères :
 - Pourcentage de plasmocytes médullaires ≥ 60 %,
 - Ratio de chaînes légères libres du sérum ≥ 100 (défini par le test Binding Site, la chaîne légère libre affectée devant être ≥ 100 mg/L),
 - Au moins une lésion focale à l'IRM (d'une taille d'au moins 5 mm).

On distingue cette entité des MM indolents ou asymptomatiques (ou Smouldering Multiple Myeloma – SMM – des auteurs anglo-saxons) et des dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée – MGUS – communément appelées bénignes ou d'apparence bénigne), dont les définitions sont données dans le tableau I [34].

Tableau I : Définition des principales dysglobulinémies monoclonales selon l'IMWG [32, 33].

Désordre	Définition de la maladie
MGUS	Les 3 critères doivent être remplis : • Protéine monoclonale sérique <3gm / dL • Infiltration plasmocytaire (lymphoplasmocytaire en cas IgM) de la moelle osseuse <10% • Absence de lésions des organes terminaux telles que l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et les lésions osseuses (CRAB) qui peuvent être attribuées au trouble prolifératif des plasmocytes.
Myélome multiple asymptomatique (indolent)	Les deux critères doivent être remplis : • Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 3gm / dL, ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg par 24h et / ou plasmocytes de la moelle osseuse clonale 10–60% • Absence d'événements définissant le myélome
Myélome multiple	Les deux critères doivent être remplis : • Plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou plasmocytome osseux ou extramédullaire prouvé par biopsie. • Un ou plusieurs des événements définissant le myélome: – Preuve de dommages aux organes terminaux qui peuvent être attribués au trouble prolifératif sous-jacent des plasmocytes, en particulier : les critères CRAB. – Pourcentage de cellules plasmatiques de la moelle osseuse clonale $\geq 60\%$. – Ratio de chaînes légères libres du sérum $\geq 100 > 1$. – lésions focales sur les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (au moins 5 mm).
Plasmocytome solitaire	Les 4 critères doivent être remplis • Lésion solitaire prouvée par biopsie des os ou des tissus mous avec évidence de plasmocytes clonaux • Moelle osseuse normale sans signes de plasmocytes clonaux • Examen squelettique normal et IRM (ou TDM) de la colonne vertébrale et du bassin (à l'exception de la lésion solitaire primaire) • Absence de (CRAB)

9. Différentes formes de myélome multiple

9.1. Myélome multiple symptomatique

Il se caractérise par une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, un pic monoclonal supérieur à 30 g/l et l'existence d'au moins un critère CRAB, condition nécessaire pour entreprendre un traitement.

9.2. Myélome multiple indolent (ou asymptomatique)

Il se caractérise par un pic monoclonal supérieur à 30 g/l, une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % mais aucun signe d'activité selon les critères CRAB. Le taux de transformation en MM symptomatique est de 10 % par an les cinq premières années, 3 % par an les cinq années suivantes, puis 1 % à 2 % par an la décennie suivante. L'IMWG a recommandé pour ces patients la réalisation d'une EPS de contrôle à 3 mois du diagnostic, puis tous les 4 à 6 mois [11].

9.3. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

9.3.1. Myélome non excréteur ou non sécrétant

Le myélome non excréteur ou non sécrétant est rare ; il se caractérise par des lésions osseuses et une plasmocytose médullaire sans composant monoclonal sanguin ou urinaire. Le diagnostic est réalisé sur la biopsie [11].

9.3.2. Myélome à chaînes légères

Le myélome à chaînes légères (10 % à 20 % des myélomes) se caractérise par une VS normale, une hypogammaglobulinémie et l'absence de pic monoclonal à l'électrophorèse. L'immunofixation et surtout la recherche de chaînes légères dans le sérum font le diagnostic. La chaîne légère est entièrement filtrée par le rein et se retrouve dans les urines sous la forme d'une protéinurie de Bence- Jones. L'atteinte rénale est plus importante [9, 11].

9.3.3. Myélome multiple IgD

Les myélomes multiples IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type λ , avec sécrétion importante de chaînes légères, ce qui explique une présentation fréquente avec insuffisance rénale, qui en fait le mauvais pronostic.

9.3.4. Formes très rares

Les myélomes multiples à IgM, à IgE et les Myélomes biclonaux sont exceptionnels.

L'Ig monoclonale, parfois, précipite à basse température (cryoglobuline). Il faut, néanmoins, faire attention car le prétendu myélome à IgM est dans plus de 90 % des cas, une maladie de Waldenström avec présentation avec excès de plasmocytes [18].

9.4. Plasmocytome solitaire

On regroupe sous ce terme les plasmocytomes osseux et extraosseux. Le plasmocytome localisé osseux est rare. Il se présente sous la forme d'une lésion le plus souvent lytique, trabéculaire, accompagnée dans la moitié des cas d'une Ig monoclonale en faible quantité. La lésion siège au bassin, aux os longs ou au rachis sous la forme d'une lacune entourée d'une ostéosclérose. Il n'existe pas d'infiltration médullaire et le diagnostic repose sur la biopsie de la lésion. La radiothérapie permet la guérison totale. Cependant, dans 50 % à 60 % des cas survient ultérieurement une dissémination sous forme d'un MM. Le risque de transformation est plus élevé dans le cas de plasmocytome osseux. La moelle n'est pas le seul site de la prolifération plasmocytaire. Le plasmocytome extraosseux peut être isolé, tous les organes peuvent être touchés. Lorsque la tumeur plasmocytaire extraosseuse est isolée, les récurrences sont exceptionnelles après radiothérapie et l'évolution vers le MM est rare [11].

9.5. Leucémie à plasmocytes

Elle est définie par un chiffre absolu de plasmocytes sanguins supérieur à 2000/mm³ ; elle peut correspondre à l'évolution terminale d'un myélome connu ou survenir d'emblée. La survie moyenne est de 6 mois. La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë avec :

- insuffisance médullaire marquée ;

- hépatosplénomégalie ;
- présence de signes généraux, fièvre ;
- plasmocytose circulante supérieure ou égale à 20 % [11].

9.6. POEMS syndrome

Le POEMS syndrome est caractérisé par la combinaison d'une polyneuropathie sensitivomotrice, d'une organomégalie (hépatosplénomégalie), d'une atteinte endocrinienne, de la présence d'un composant monoclonal (IgA ou IgG et de chaînes légères lambda) et d'une atteinte cutanée. Les lésions osseuses sont quasi constantes mais à la différence du myélome, celles-ci sont habituellement condensantes, sous forme de plasmocytomes [14].

10. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de MM est, en règle générale, facile à établir, par conséquent, un diagnostic positif de MM doit exclure de manière certaine toutes les étiologies différentielles possibles.

10.1. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS pour monoclonal gammopathy of undetermined significance) sont des affections asymptomatiques caractérisées par :

- Absence des critères CRAB ;
- Plasmocytose médullaire inférieure à 10% ;
- Un pic monoclonal inférieur à 30 g/l (à noter que dans les cas de MGUS à IgA ou IgM, le pic est généralement inférieur à 20 g/l) ;

Les MGUS sont fréquentes, retrouvées chez 1 à 3 % des sujets de plus de 50 ans. Environ 1 % des patients porteurs d'une MGUS évoluent chaque année vers un MM ou une autre hémopathie lymphoproliférative (isotype IgM). Elles sont fréquemment découvertes de façon fortuite, au cours d'un bilan systématique déclenché par des symptômes ou des

anomalies biologiques variées, mais non liées à une hémopathie maligne. Les MGUS sont des affections qui ne nécessitent pas de traitement sur le plan hématologique. Cependant, Il est recommandé de surveiller régulièrement ces patients. Cette surveillance dépend également du groupe de risque. Pour les MGUS de faible risque, l'IMWG recommande un premier contrôle par l'EPS 6 mois après le diagnostic. Puis, en cas de stabilité, un contrôle est effectué tous les 2 à 3 ans. En cas de risque intermédiaire ou fort, un contrôle à 6 mois est réalisé, puis de façon annuelle en cas de stabilité. Dans tous les cas, les patients doivent être informés du risque de progression et de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes évocateurs [36].

10.2. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du MM par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline (immunoglobuline monoclonale de type IgM) favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères.[37]

10.3. La maladie des chaînes lourdes alpha

La maladie des chaînes lourdes alpha (MCL alpha) est une pathologie immunoproliférative rare caractérisée par la production d'une chaîne alpha incomplète, et dépourvue de chaîne légère. La MCL alpha est considéré comme une forme de maladie immunoproliférative de l'intestin grêle. Elle touche avec prédilection l'adulte jeune (de 20 à 30 ans) et se manifeste par un syndrome de malabsorption avec souvent diarrhée, douleurs abdominales et perte de poids. Des infections parasitaires sont fréquentes. La biopsie montre un infiltrat plasmocytaire caractéristique siégeant au niveau de la muqueuse jéjunale. La MCL alpha évolue vers un lymphome immunoblastique.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de chaînes lourdes alpha libres et absence de chaînes légères. Les chaînes lourdes alpha tronquées peuvent être détectées dans les

liquides biologiques (sérum, urines, sécrétions jéjunales) par immunoélectrophorèse, immunosélection ou par immunofixation.[38]

10.4. Amyloïdose primaire

L'amylose AL est caractérisée par le dépôt d'un agrégat de chaîne légère d'un Ig monoclonale dans plusieurs organes (principalement le rein, le cœur, le foie et le système nerveux périphérique), ces dépôts insolubles altèrent le fonctionnement des organes atteints.

L'amylose peut être isolée, ne remplissant pas les critères de MM qui est donc une gammopathie monoclonale avec amyloïdose ou bien associée à une hémopathie : MM, lymphome lymphoplasmocytaire ...

Le diagnostic d'amyloïdose repose surtout sur la biopsie

L'amyloïdose associée au MM est irréversible, mais peut être stabilisée par la chimiothérapie.[37]

10.5. Gammopathies monoclonales associées à une pathologie non lymphoïde :

Les affections non lymphoïdes favorisant l'apparition de gammopathies monoclonales (GM) sont principalement de quatre types :

- ❖ **Infections** : toutes les infections peuvent être associées à l'existence d'une GM. Les infections aiguës sont responsables de GM transitoires tandis que les infections Chroniques sont responsables de GM permanentes. Elles peuvent être d'origine bactériennes (endocardite, ostéomyélite, tuberculose...), parasitaires (leishmaniose, paludisme, toxoplasmose) et surtout virales (EBV, CMV, VIH, virus de l'hépatite B et C). Le virus de l'hépatite C est fréquemment associé à l'existence d'une GM pouvant avoir une activité de type cryoglobulinémie.
- ❖ **Maladies auto-immunes** (polyarthrite rhumatoïde, Sjögren, Lupus...). Dans le syndrome de Sjögren, une augmentation importante du taux du pic monoclonal doit faire évoquer de principe un lymphome, dont le risque relatif a été estimé à 44. Des études récentes ont réévalué ce risque à la baisse [7].

- ❖ **Déficit immunitaire** : primitif ou acquis peut être associé à une GM. Les plus fréquents sont l'infection par le VIH et les transplantations d'organe ou de moelle.
- ❖ **Autres** : Toutes les hépatopathies chroniques, quelle qu'en soit l'étiologie, la maladie de gaucher, l'hyperparathyroïdie [39].

10.6. Autres

- Les lésions osseuses font discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os, mais le myélogramme établira le diagnostic. Attention à la coexistence MGUS ou myélome indolent et cancer ostéophile (rein, sein, thyroïde, poumon, prostate) ;
- L'insuffisance rénale est de type tubulaire dans le myélome. Il faut remettre en doute le diagnostic de myélome si profil glomérulaire ;
- L'hypercalcémie isolée doit faire discuter une hyperparathyroïdie primitive ;
- L'anémie peut être aussi de causes multiples [18].

11. Classification et facteurs pronostiques

Deux classifications du MM sont, à ce jour, disponibles :

12. La classification de Durie et Salmon

La classification de Salmon et Durie a été développée en 1975, elle permet de refléter l'importance de la masse tumorale en se basant sur les critères suivants le taux sérique ou urinaire de la protéine monoclonale, la valeur de l'hémoglobine et de la calcémie, créatinémie, l'existence de lésions ostéolytiques sur les radiographies.

La classification de Durie et Salmon est encore utilisée de nos jours, principalement parce qu'elle fournit la meilleure corrélation directe avec les caractéristiques cliniques observées chez chaque patient. Les patients de stade I souffrent de myélome indolent, tandis que les patients de stade II et III présentent un myélome actif.

Tableau II : Stade selon la classification de Durie-Salmon [40].

	Stade I (myélome multiple asymptomatique) < 0,6 1012 cellules/ m² de la surface corporelle	Stade II > 0,6 1012 cellules/ m² de la surface corporelle	Stade III > 1,2 1012 cellules/ m² de la surface corporelle
Critères	Tous les critères suivants - Hb > 10 g/dl - Structure osseuse normale à l'examen radiologique (échelle 0) ou lésion osseuse unique - Taux faible de l'Ig monoclonale IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l - Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g/24 h	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants - Hb < 8,5 g/dl - calcium sérique > 3 mmol/l - lésions lytiques osseuses avancées (grade 3) - taux élevé de l'Ig monoclonale IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g/24 h
Sous-classification (A/B) en fonction de l'atteinte de la fonction rénale			
Fonction rénale	Stade A : créatinine sérique < 177 µmol/l → pas d'atteinte de la fonction rénale	Stade B : créatinine sérique ≥ 177 µmol/l → atteinte de la fonction rénale	

Hb : hémoglobine ; Ig : immunoglobuline.

13. Classification ISS

En 2005, un nouveau système de classification a été mis au point par l'IMWG. Il s'agit de l'ISS (International Staging System), basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques facilement manipulables et reproductibles : le taux de β 2-microglobuline et le taux d'albuminémie.

L'ISS a été entièrement validé et figure dans le tableau III. Ce système a été plus largement accepté après la démonstration de son efficacité par rapport à la classification de Durie et Salmon sur des patients de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe [41].

Tableau III : Index Pronostique International (ISS, International Staging System des auteurs anglo-saxons) [42].

Stade	Définition	Survie médiane
I	b2m < 3,5 mg/L et Albumine ≥35 g/L	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	b2 m ≥ 5,5 mg/L	29 mois

Il existe d'autres facteurs pronostiques tels que l'anémie, le taux de CRP ou le taux de LDH.

La cytogénétique réalisée dans le temps du myélogramme a également une valeur pronostique importante [12] (Tableau IV).

L'analyse cytogénétique couplée au dosage de la b2-microglobuline permet d'identifier trois groupes de patients présentant un pronostic différent [13]. Le groupe ayant le pronostic le plus péjoratif est celui présentant l'une des trois anomalies suivantes : t(4;14), del(17p), t(14;16), associée à un taux de b2-microglobuline élevé. La survie médiane de ces patients ne dépasse pas 20 mois. En revanche, les patients ne présentant pas ces trois anomalies et dont le taux de b2-microglobuline est normal ont une probabilité de survie à 5 ans de 80 %. Les autres patients ont un pronostic intermédiaire.

Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle mais l'analyse de ces différents facteurs pronostiques devrait permettre une approche thérapeutique adaptée [11].

14. Anomalies cytogénétiques récurrentes du myélome multiple et leur impact clinique

14.1. Hyperdiploïdie

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est l'hyperdiploïdie, présente chez 55 % des patients. Les trisomies observées touchent préférentiellement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Cette hyperdiploïdie est généralement associée à un pronostic plutôt favorable, bien qu'une étude ait récemment démontré que seules certaines trisomies ont véritablement un impact favorable sur la survie globale, les trisomies 3 et 5 ; à l'inverse la trisomie 21 est associée à un pronostic défavorable [43].

14.2. Translocations 14q32

La seconde anomalie en termes de fréquence touche la région 14q32.3, remaniée chez 45 à 50 % des patients sous la forme de translocations, et implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH). La plus fréquente est la t(11;14) (q13;q32), retrouvée chez 20 % des patients. Elle ne possède pas de valeur pronostique particulière mais présente désormais un intérêt théranostique puisque la majorité des patients concernés ont une sensibilité accrue au Vénétoclax, inhibiteur spécifique de Bcl-2 [44, 45]. La seconde est la t(4;14)(p16;q32), retrouvée chez 12 à 14 % des patients. Spécifique du MM, elle présente la particularité de déréguler deux gènes situés en 4p16, FGFR3 et MMSET. La t(4;14) est associée à un pronostic défavorable, mais plusieurs éléments doivent être pris en compte pour l'interpréter correctement. D'abord, certains facteurs comme la délétion 1p32 et la trisomie 21 peuvent aggraver considérablement sa valeur pronostique, tandis que les trisomies 3 et 5 peuvent au contraire la neutraliser [43, 46]. Par ailleurs, différentes données cliniques ont suggéré que le Bortézomib, chef de file des inhibiteurs du protéasome, avait un intérêt particulier chez les patients porteurs de t(4;14). L'utilisation désormais large de cette drogue a probablement contribué à diminuer le pronostic défavorable de cette anomalie.

D'autres translocations récurrentes ont été décrites à une fréquence bien plus faible (moins de 3 % des patients), en particulier la t(14;16)(q32;q23), la t(14;20) (q32;q11) et la t(6;14)(p21;q32), impliquant respectivement les gènes MAF, MAFB, et CCND3 [44].

14.3. Anomalies dites secondaires

D'autres anomalies considérées comme plutôt secondaires sont fréquemment retrouvées dans le MM.

La plus fréquente est la del(13q14), ou plus exactement la monosomie 13. Observée chez 45 à 50 % des patients, Depuis, il a été clairement démontré que son impact pronostique n'était lié qu'à sa fréquente association à la t(4;14) et la del(17p). Elle ne doit donc plus être recherchée aujourd'hui.

La seconde est le gain d'un bras long du chromosome 1. Là encore, cette anomalie, retrouvée chez 30 à 35 % des patients, n'est pas spécifique du MM mais observée dans de nombreux cancers.

La troisième anomalie secondaire associée à un pronostic défavorable est la délétion de la région 1p32, ciblant deux gènes, FAF1 et / ou CDKN2C. La del(1p32) a été observée chez 7 % à 8 % des patients et présente un impact pronostique presque identique à celui de del(17p) [44].

Enfin, la délétion du bras court du chromosome 17 : Il s'agit sans aucun doute du facteur cytogénétique pronostique le plus puissant du MM. la fréquence de del(17p) est de 7 à 8 % des patients. Si elle est présente, sa quantification par FISH est nécessaire [47].

Actuellement, l'IMWG recommande la détection de la translocation t(4;14), la délétion 17p et la translocation t(14;16) pour définir les MM de haut risque [44].

Tableau IV : Groupes pronostiques en fonction de la cytogénétique

Pronostic	Anomalies cytogénétiques
Défavorable	t(4;14), del(17p), t(14;16)
Intermédiaire	Délétion du bras long du chromosome 13
Favorable	Hyperploïdie, autres anomalies

14.4. Techniques d'évaluation du risque génétique

L'examen de référence est la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) sur plasmocytes triés ou identifiés par méthode immunologique. La seconde technique de référence est le SNP-array (Single Nucleotide Polymorphism) [44].

Deuxième partie :
Prise en charge
de la maladie

I. Objectif thérapeutique

L'objectif des traitements actuels du MM est de :

- Contrôler la maladie sur le long terme. Le patient est alors en rémission pour une durée variable, en moyenne de 18 mois à quatre ans, selon le patient et sa maladie.
- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- Améliorer la survie et optimiser la qualité de vie.
- Prise en charge des complications par des traitements symptomatiques
- Informer le patient sur la chronicité de la maladie, les risques d'évolution, la nature des traitements proposés et les risques d'iatrogénie. Les différentes options de traitement doivent être expliquées au patient, avec leurs avantages et leurs inconvénients pour une décision éclairée.
- Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition de savoirs et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge et gérer au mieux la maladie [10].

Principales molécules utilisées pour traiter le myélome multiple

1. Evolution du traitement du myélome multiple

Depuis les années 1960 et en raison d'une grande ambiguïté physiopathologique, le traitement du MM est resté largement basé sur le schéma Alexanian associant le Melphalan à la Prednisone.

À partir des années 1990, et grâce à une meilleure compréhension de la biologie de la maladie, et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, Cette situation a été considérablement améliorée, notamment avec l'incorporation de l'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) en 1996. Par la suite, l'introduction des inhibiteurs du protéasome (IP) en 2003, et des médicaments immunomodulateurs (IMiD) en 2005. L'utilisation et l'optimisation des combinaisons de ces médicaments ont permis d'améliorer la survie globale des patients atteints de MM de moins d'un an en 1960 à 30 mois puis 45 mois,

et enfin à 10 ans actuellement chez les patients autogreffés (figure 8). Cependant, une résistance à ces agents a été observée, et la plupart des patients finissent par rechuter. En outre, les IMiD et les IP de nouvelle génération ont été développés et introduits dans la thérapie des patients en rechute et réfractaires (figure 8), et plus récemment, des schémas thérapeutiques combinant l'utilisation des anticorps monoclonaux (AcM) et des inhibiteurs d'histone désacétylases (HDACi) ont également été approuvés pour le traitement de la MM, cette révolution a permis d'élargir de façon considérable les possibilités thérapeutiques offertes aux patients atteints de MM, en améliorant leur survie et leur qualité de vie [48, 49].

L'avenir proche verra l'enregistrement d'autres molécules innovantes telles que l'anti-Bcl2 qui semble avoir une efficacité notable dans les MM avec translocation t(11 ;14) qui présentent un ratio Bcl-2/Bcl-XL élevé et l'inhibiteur de XPO1 Sélinexor.

Enfin l'immunothérapie va connaître un développement soutenu, en élargissant le choix des cibles thérapeutiques et en diversifiant les moyens de les atteindre. Une des prochaine cible sera la molécule BCMA (B-cell maturation antigen), avec des anticorps dits bi-spécifiques (CD3-BCMA), conjugués à des toxines dits ADC (Antibody-Drug conjugates), ou des stratégies CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T) [42].

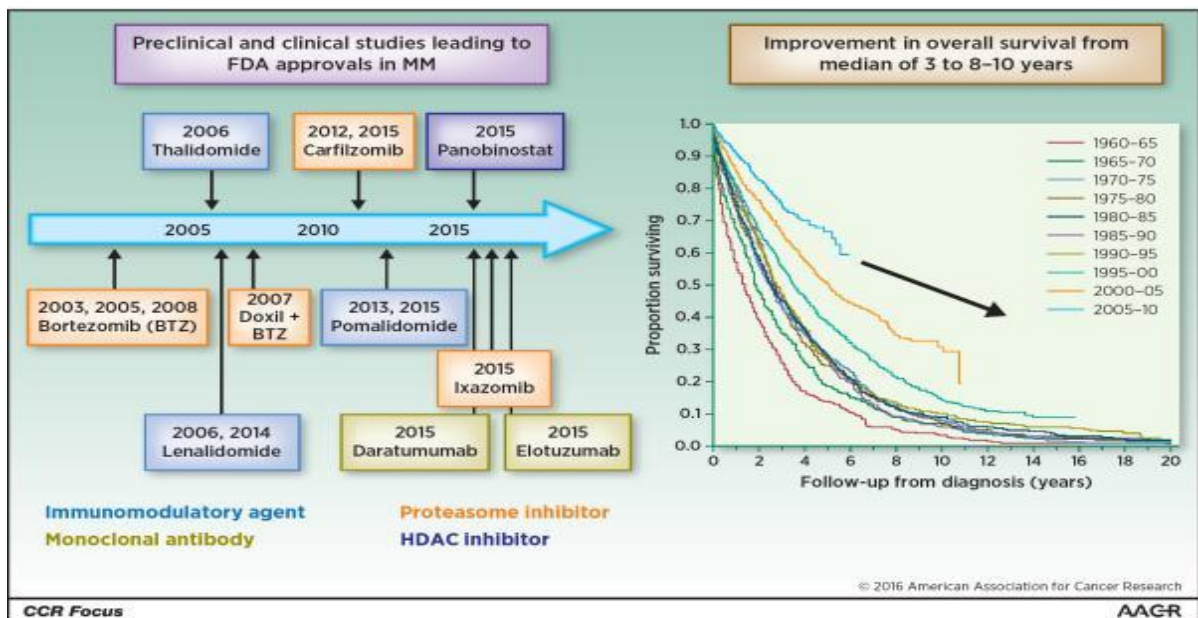


Figure 8 : Evolution du traitement du myélome multiple [50].

Tableau V : Quelques agents approuvés par la FDA dans le myélome multiple [51].

Classe	Médicament	Cible
Agent d'alkylation	Melphalan	ADN
	BiCNU	ADN
	Cyclophosphamide	ADN
	Bendamustine	ADN
Anthracyclines	Doxorubicine	ADN
IMiD	Thalidomide	Complexe de ligase ubiquitine Cereblon / E3
	Lénalidomide	Complexe de ligase ubiquitine Cereblon / E3
	Pomalidomide	Complexe de ligase ubiquitine Cereblon / E3
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib	Unité Protéasome 20s
	Ixazomib	
	Carfilzomib	inhibition de la sous-unité du protéasome 20s
Anticorps monoclonaux	Daratumumab	CD38
	Élotuzumab	CS1
Inhibiteur de HDCA	Panobinostat	Pan-HDAC

Les patients sont généralement stratifiés en fonction de leur âge, de leurs performances et de leurs comorbidités, afin d'évaluer les candidats potentiels à l'autogreffe de CSP. L'âge avancé et la fragilité des patients sont des facteurs qui mettent leur vie en danger. Néanmoins, l'âge ne doit pas limiter l'accès aux nouveaux médicaments ou aux nouvelles modalités de traitement. Les patients âgés en bonne santé bénéficient également de l'autogreffe de CSP, tout comme les patients plus jeunes. L'agressivité de la maladie, à savoir la cytogénétique et les manifestations extramédullaires, guide également le choix de la meilleure approche thérapeutique. Les patients présentant des caractéristiques à haut risque [del17p, t(14;16) et t(4;14)] ont une survie globale médiane de 2 à 3 ans, même avec l'autogreffe de CSP. Par conséquent, les patients atteints d'un myélome à haut risque reçoivent des traitements plus denses et plus intenses [48].

2. Médicaments historiques

2.1. Agents Alkylants

Les agents alkylants restent la pierre angulaire du traitement de MM [51].

2.1.1. Melphalan (Alkeran®)

Le Melphalan, une moutarde à l'azote, est un agent alkylant synthétisé en 1953, et il est utilisé depuis cinquante ans dans le traitement du MM. Bien que de nouveaux agents aient été introduits au cours des dernières décennies pour améliorer le pronostic de la maladie, le Melphalan conserve un rôle crucial dans le traitement du MM [52, 53].

a. Mécanisme d'action

Le Melphalan, comme toutes les moutardes à l'azote, agit comme un agent d'alkylation de l'ADN non spécifique créant des adduits bifonctionnels avec des liaisons transversales dans l'ADN. Ces liaisons covalentes déforment la double hélice de l'ADN et sont responsables de l'action cytotoxique interférant avec la fonction des polymérases. De plus, ces adduits peuvent effectuer des délétions, des scissions de brins et la formation de cycles ouverts conduisant à l'apoptose cellulaire[54]. Bien que l'alkylation soit le principal mécanisme d'action, le Melphalan inhibe également la croissance des cellules malignes par la réduction de l'expression de l'IL-6 par rapport à plusieurs autres agents chimiothérapeutiques [52].

b. Indications

- Traitement des patients atteints de MM non éligibles à l'autogreffe de CSP en association avec les IPs, les IMiDs, les AcMs et/ou la Prednisone.
- Traitement d'intensification chez les patients éligibles à l'autogreffe de CSP [52].

c. Posologie et mode d'administration

La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de l'indication et des éventuelles thérapeutiques associées. La posologie quotidienne doit être fractionnée en plusieurs prises. La prise 15 à 30 minutes avant un repas est préférable.

En association avec 40 mg par jour de Prednisone : 0,15 à 0,25 mg/kg/j pendant 4 à 7 jours, en dose fractionnée. Le traitement est repris toutes les 4 à 6 semaines.

La posologie utilisée pendant la phase d'intensification thérapeutique est de 100 à 200 mg/m²/jour de surface corporelle [55, 56].

Voie d'administration : Orale ; intraveineuse

Structure chimique :

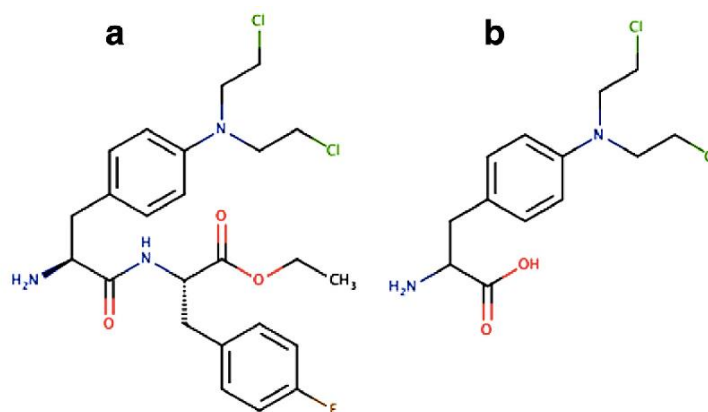


Figure 9 : Structure chimique du Melflufène (a) et du Melphalan (b) [57].

Melflufen

En 2015, le Melflufen, un agent alkylant composé de Melphalan combiné au flufénamide (Figure 9), a été approuvé par la FDA et l'EMA (European Medicines Agency) pour le traitement des MM récidivants/réfractaires.

Le Melflufen est un nouveau Melphalan contenant un promédicament avec du flufénamide qui permet à l'agent de pénétrer facilement dans les cellules. Des études précliniques in vitro et in vivo ont montré une activité anti-MM plus élevée que celle du Melphalan, ainsi que des effets synergiques en combinaison avec le Bortézomib, le Lénalidomide ou la Dexaméthasone [52].

Evomela®

En 2016, Evomela®, un Melphalan sans propylène glycol, a été approuvé par la FDA. Cette formulation incorpore une cyclodextrine modifiée, le Captisol, qui augmente la solubilité et la stabilité du Melphalan et fournit une méthode d'administration plus sûre [52].

d. Effets indésirables

- Effets hématologiques :

L'incidence des leucémies aiguës est accrue chez les sujets traités au long cours par des produits alkylants tels que le Melphalan. L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie et thrombopénie. Quelques rares cas d'anémie hémolytique après traitement par Melphalan ont été rapportés.

- Effets gastro-intestinaux :

- Troubles digestifs tels que nausées, vomissements, plus rarement diarrhées et stomatites.

- Réactions allergiques :

De rares cas de réactions allergiques (urticaires, œdèmes, éruptions cutanées et chocs anaphylactiques) ont été rapportés chez des patients traités au long cours. Chez deux patients, ces réactions ont été associées à la survenue d'un arrêt cardiaque d'évolution favorable. Des éruptions maculopapuleuses et des cas de prurit ont été notés de façon occasionnelle [55].

2.1.2. Cyclophosphamide (Endoxan®)

C'est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées. Le Cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes entre les deux brins, ce qui empêche leur séparation et donc leur réplication. Ce médicament est actif par voie orale (VO) et injectable (IV). Il est utilisé dans un grand nombre de protocoles de chimiothérapie.[58]

D'autres médicaments anticancéreux sont utilisés, comme la Bendamustine la Doxorubicine, l'Etoposide, la Cisplatine, la Vincristine...[59]

3. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) tels que la Prednisone et la Dexaméthasone sont des hormones stéroïdes utilisées depuis plus de 50 ans pour traiter le MM. Les GCs se lient de façon réversible aux récepteurs cytosoliques des glucocorticoïdes, qui se déplacent ensuite vers le noyau où ils participent à la transcription et à la synthèse de protéines anti-inflammatoires. L'effet net est la promotion d'une large activité anti-inflammatoire et immunosuppressive[60].

Le traitement à la Dexaméthasone entraîne une surexpression des gènes proapoptotiques, une baisse d'expression des gènes antiapoptotiques, le clivage de la poly (ADP-ribose) polymérase et de la caspase 3, et l'activation des voies apoptotiques intrinsèques, induisant ainsi de la mort cellulaire par apoptose des cellules tumorales (Figure 10) [61].

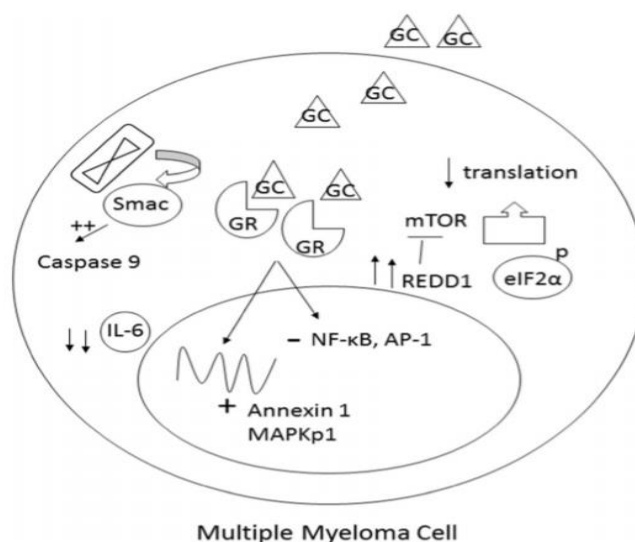


Figure 10 : Mécanismes d'action des glucocorticoïdes dans le myélome multiple [61].

Les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs cytosoliques des glucocorticoïdes qui se transloquent dans le noyau, entraînant la transactivation et la transrépression des gènes cibles. Les glucocorticoïdes inhibent la production d'IL-6, induisent la libération de Smac par les mitochondries, ce qui conduit à l'activation de la caspase 9, et inhibent la traduction de l'ARNm par l'inhibition de mTOR et la phosphorylation de eIF2-alpha.

GC = glucocorticoïde, GR = récepteur de glucocorticoïde, IL-6 = interleukine 6, NF-κB = facteur nucléaire κB, AP-1 = protéine activatrice 1, MAPKp1 = MAPK phosphatase 1, mTOR = cible mécaniste de la rapamycine, Smac = second activateur des caspases dérivé des mitochondries

Indications

Prednisone en association avec le Melphalan et le Thalidomide dans le traitement du MM chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSP.

La Dexaméthasone, est largement utilisée, en combinaison à d'autres drogues (agents alkylants, IMiDs, IPs, AcMs, Panobinostat...), aussi bien pour le traitement de MM nouvellement diagnostiqué que pour le myélome réfractaire.

La posologie et le rythme d'administration varient en fonction du protocole thérapeutique et des traitements associés. Elle est en général de 20 à 40 mg/jour [35].

4. Médicaments immunomodulateurs (IMiD)

4.1. Structure des immunomodulateurs

La famille des IMiDs comprend : le Thalidomide, le Lénalidomide (molécules de première génération), et le Pomalidomide. Le Thalidomide est la molécule la plus ancienne ; les deux autres sont en fait des analogues synthétiques, qui ont été développées pour obtenir une meilleure puissance thérapeutique, avec une moindre toxicité. Le Pomalidomide a une structure proche de celle du Thalidomide, dont il diffère par l'addition d'un groupe amino à la 4ème position du cycle phthaloyle, et du Lénalidomide par un groupe oxo supplémentaire sur le cycle phthaloyle (tableau VI) [62].

4.2. Mécanismes d'action des immunomodulateurs

La protéine cible des IMiDs est maintenant clairement identifiée : il s'agit de la protéine Cereblon (CRBN). La fixation d'un IMiD sur CRBN renforce la capacité d'ubiquitylation des protéines Ikaros par le complexe CRBN-CUL4 E3 ligase, ce qui entraîne une dégradation en aval d'IKZF1 et IKZF3 (Ikaros family of zinc finger proteins 1 and 3), qui sont des facteurs de transcription clés de la lymphopoïèse. Les IMiDs augmentent donc la destruction de facteurs de transcription clés de la lymphopoïèse, impactant ainsi directement la survie des cellules tumorales. Mais les actions des IMiDs au niveau moléculaire et cellulaire sont multiples : un effet antitumoral direct (activité anti-proliférative et proapoptotique, arrêt du cycle cellulaire et diminution de la capacité de migration cellulaire), une modification des

interactions avec le microenvironnement médullaire (activité antiangiogénique, activité anti-ostéoclastique et inhibition de l'adhésion de surface entre cellules myélomateuses et cellules stromales médullaires), et une action immunomodulatrice (figure 11) [62].

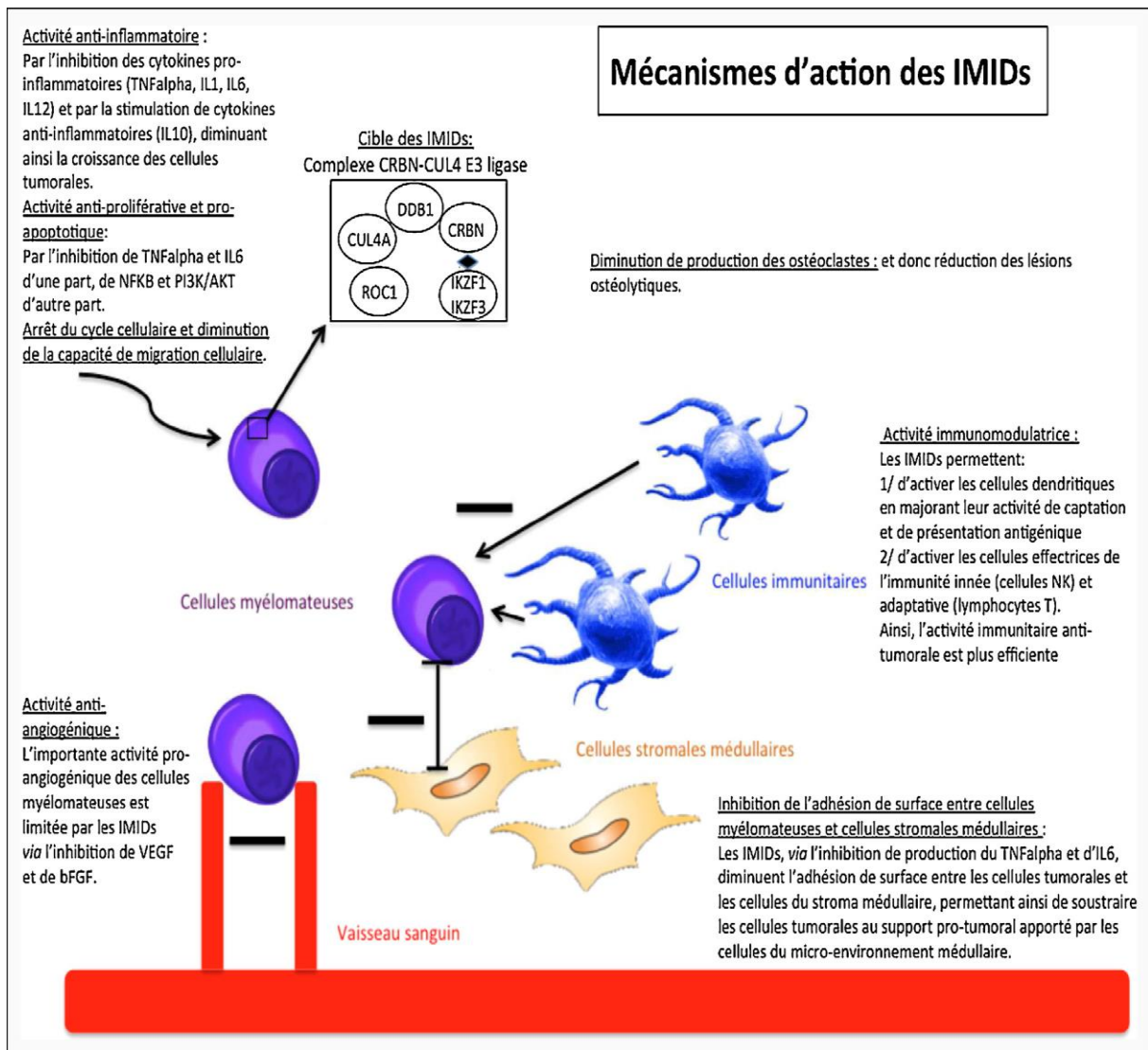
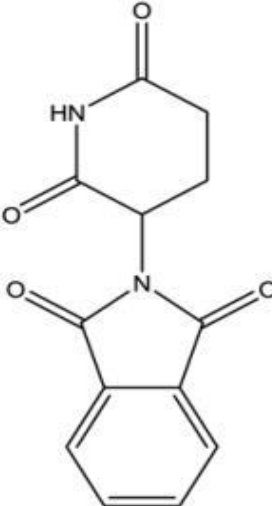
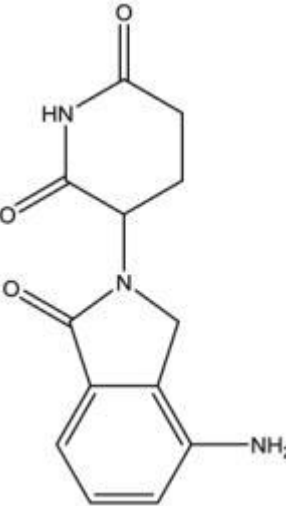
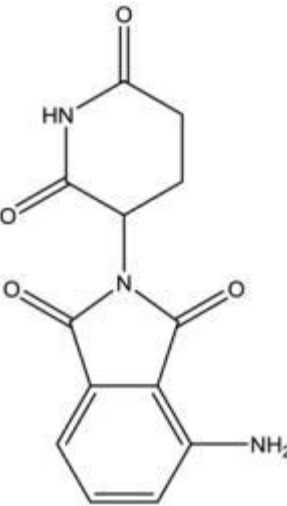


Figure 11 : Schéma d'action des immunomodulatory drugs (IMiDs)

TNF : tumor necrosis factor ; IL: interleukin ; NFKB: nuclear factor kappa B ; PI3K: phosphoinositide3-kinase ; AKT: protein kinase B ; VEGF: vascular endothelial growth factor ; bFGF : basic fibroblast growthfactor ; IFN: interferon ; CRBN: cereblon ; DDB1: DNA damageprotein-1 ; CUL4A: cullin 4-a ; ROC1: RING boxprotein-1.[62]

4.3. Propriétés pharmacologiques des IMiD

Tableau VI : Propriétés pharmacologiques des IMiD [63].

	Thalidomide	Lénalidomide	Pomalidomide
Structure			
Posologie quotidienne (mg)	50–200	2,5–25	1–4
Demi-vie (heures)	5.5–7.3	3 à 5 (augmentation de 3 fois avec insuffisance rénale modérée / sévère)	7,5–9,5
Métabolisme hépatique	Minimal	Minimal	CYP1A2 (majeur), CYP2C19 (mineur), CYP2D6 (mineur), CYP3A4 (majeur)
Excrétion	~ 90% dans l'urine (<4% sous forme inchangée)	~ 80% dans l'urine sous forme inchangée	~ 70% dans l'urine (2% sous forme inchangée)
Effets secondaires	Sédation, constipation, neuropathie, faiblesse musculaire	Myélosuppression, fatigue, diarrhée / constipation, crampes musculaires	Myélosuppression, fatigue, diarrhée / constipation

4.4. Thalidomide (MYRIN®)

a. Historique

Le Thalidomide a été mise sur le marché pour la première fois en Allemagne en octobre 1957, et largement vendu par la suite dans au moins 46 pays sous 51 noms commerciaux différents, où il était principalement utilisé comme sédatif et antiémétique chez les femmes enceintes [64].

En 1961, le médicament a été retiré du marché en raison de la survenue d'effets tératogènes majeurs chez plusieurs milliers d'enfants, essentiellement à type de phocomélie (déformation congénitale des membres). Par la suite, son utilisation thérapeutique a été à nouveau préconisée dans l'érythème noueux lépreux et dans d'autres maladies dermatologiques, y compris, le lupus érythémateux cutané, l'aphtose sévère, la maladie de Behçet... [63]

Récemment, des essais thérapeutiques ont étudié la place du Thalidomide en oncologie, dans le cancer du sein, les tumeurs cérébrales, le cancer de la prostate et les hémopathies malignes et plus particulièrement dans le MM [64].

b. Mécanisme d'action et Propriétés pharmacologiques

Le Thalidomide (N-phthalidoglutarimide) est un dérivé racémique de l'acide glutamique. Il est classé comme un agent immunomodulateur doté de propriétés biologiques variées notamment sédatives, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques.

✓ Action sédative

Les propriétés sédatives du Thalidomide sont attribuées à son noyau glutarimide qui lui donne une structure proche des autres drogues hypnotiques. Le Thalidomide pourrait agir par activation des centres du sommeil. Il ne cause pas d'incoordination, ni de dépression respiratoire. Son mécanisme d'action est différent de celui des barbituriques.

✓ **Action immunomodulante**

Le Thalidomide semble avoir à la fois des effets inhibiteurs et des effets stimulateurs sur de nombreux acteurs de la réponse immunitaire.

–Modulation de la production des cytokines

L'une des propriétés majeures du Thalidomide est la diminution de la synthèse du TNF- α par les monocytes humains en augmentant la dégradation de son ARN messager sans inhibition de la synthèse protéique.

L'effet anti-TNF du Thalidomide explique les essais d'utilisation dans de nombreuses maladies inflammatoires mais joue certainement également un rôle dans son action antitumorale. Le Thalidomide inhiberait aussi la production de l'IL-6, de l'IL-1, de certaines chemokines et de l'IL-8. Enfin, le Thalidomide a la capacité d'inhiber la réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les monocytes de patients infectés, action qui serait médiée par l'inhibition du TNF- α . Le Thalidomide peut également moduler les cytokines T lymphocytaires.

–Effets cellulaires

Des études concordantes montrent qu'en présence de Thalidomide la réponse lymphocytaire CD8 est stimulée par rapport à la réponse CD4 avec diminution du rapport T CD4/T CD8. De plus, le Thalidomide agit in vitro sur les lymphocytes T CD4 activés en détournant une réponse de type Th1 vers une réponse de type Th2 ce qui explique la régulation cytokinique notée plus haut avec notamment augmentation de production d'IL-4.

✓ **Action anti-inflammatoire**

Le Thalidomide inhibe le chimiotactisme des monocytes et des polynucléaires, diminue la phagocytose, diminue la génération de radicaux libres superoxydes et hydroxyles.

Le Thalidomide serait aussi un antagoniste des prostaglandines E2 et F2, de l'histamine, de la sérotonine et de l'acétylcholine et aurait un effet stabilisant sur les membranes lysosomiales proche de celui des corticoïdes.

✓ **Action antiangiogénique**

Le Thalidomide a montré un effet inhibiteur sur la néoangiogénèse, propriété qui est indépendante de l'action sur le TNF- α . Cette action passe par l'inhibition du VEGF et du β FGF. Le Thalidomide diminue également l'expression de l'intégrine α V β 3 des cellules endothéliales et module l'expression des molécules d'adhésion. Cet effet anti-angiogène (en association avec l'inhibition du TNF- α) pourrait expliquer l'effet thérapeutique dans certaines maladies inflammatoires et dans les tumeurs malignes. Cette action antiangiogénique induit d'une part une hypoxie intratumorale et d'autre part, empêche l'adhésion des cellules tumorales à la matrice extracellulaire et donc la dissémination métastatique. Enfin, cet effet anti-angiogène pourrait jouer en association avec l'effet sur le métabolisme oxydatif un rôle dans la tératogénèse [65].

c. Indications

En monothérapie, Le Thalidomide montre une activité en cas de MM réfractaire, avec des taux de réponses supérieurs à 30% [66].

Thalidomide en association à d'autres drogues :

–La Dexaméthasone. Elle a été la première molécule proposée en association au Thalidomide, avec des taux de réponse dans le MM réfractaire ou en rechute, variant entre 45 et 65 % et une durée médiane de réponse de 12 mois. Pour certains, cette association est très synergique et pourrait être proposée à des patients réfractaires à la Dexaméthasone et au Thalidomide seuls.

–De nombreuses autres drogues ont été associées au Thalidomide. Des drogues telles que les anthracyclines, le Cyclophosphamide, l'Etoposide, le Cisplatine, le Melphalan. Ces différentes études concluent que l'association d'une chimiothérapie au Thalidomide peut augmenter l'effet antitumoral mais avec une toxicité accrue puisque presque un tiers des patients présentent des toxicités sévères [64].

d. Les effets secondaires sont fréquents

❖ Effet tératogène

Le Thalidomide est absolument contre indiqué tout au long de la grossesse. L'ingestion d'une seule prise de Thalidomide peut provoquer de graves malformations fœtales, y compris l'absence d'oreilles ; surdité, absence ou hypoplasie des bras (phocomélie).

❖ Neuropathie périphérique

Une neuropathie périphérique (NP) de bas grade survient chez > 80% des patients traités par Thalidomide et une neuropathie sévère chez 3 à 5%, généralement après un traitement d'une durée > 6 mois. L'incidence est plus élevée chez les patients âgés, les femmes et les patients atteints de neuropathie préexistante ou traités par chimiothérapie neurotoxique, par exemple la Vincristine, le Cisplatine, le Paclitaxel. [67] Il s'agit d'une neuropathie axonale essentiellement sensitive, bilatérale et symétrique à début distal. La survenue fréquente justifie un dépistage clinique et électromyographique régulier [65].

Si un patient développe une neuropathie sévère, le Thalidomide doit être arrêtée pour diminuer le risque de neuropathie douloureuse chronique [67].

❖ Thromboembolie

Le Thalidomide (et les autres IMiDs) augmentent le risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients atteints de MM, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en association avec de la Dexaméthasone à haute dose et / ou une chimiothérapie à base d'anthracyclines. une surveillance étroite serait prudente chez les patients à haut risque de TEV et une thromboprophylaxie est souvent recommandée [67].

❖ Effets secondaires mineurs

–Fréquents : ces effets apparaissent en début de traitement, cèdent lors d'une diminution des doses, et sont résolutifs à l'arrêt. Ils sont de deux ordres :

- Neuropsychiques dans 33 à 100% des cas avec une somnolence surtout pendant les premières semaines de traitement. Il est donc fortement recommandé au patient de prendre Le Thalidomide le soir et d'éviter la consommation d'alcool et les médicaments pouvant aggraver la somnolence.

- Digestifs : constipation (15 à 50%), prise de poids (30%), douleurs abdominales.[68, 69]

–Plus rares :

- Effets endocriniens : aménorrhée et hypothyroïdie. Un dosage de TSH de base doit être réalisé en bilan préthérapeutique [68].

- Effets dermatologiques indésirables comprennent une éruption cutanée, des lésions atrophiques, une peau et une bouche sèches et, rarement, une nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson. L'effet secondaire dermatologique le plus courant est une éruption maculopapuleuse prurigineuse, commençant sur le tronc et s'étendant au dos et aux membres proximaux; L'arrêt temporaire conduit à la résolution de l'éruption cutanée et permet une réadministration à dose réduite [70].

- Effets cardiovasculaires : Le Thalidomide est associé à une arythmie, une hypotension et un œdème. Une bradycardie sinusale, généralement bénigne [67].

e. Précautions et interventions :

En raison de sa tératogénicité sévère, l'utilisation du Thalidomide chez la femme enceinte est absolument contre indiquée. Il ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf s'il n'y a pas d'autres alternatives disponibles. Si le Thalidomide est prescrit, les femmes en âge de procréer doivent s'abstenir de rapports sexuels ou utiliser deux méthodes contraceptives pendant le traitement. L'une de ces méthodes doit être très efficace, par exemple la contraception hormonale, un dispositif intra-utérin, la ligature des trompes ou la vasectomie d'un partenaire. La contraception doit commencer 4 semaines avant le traitement par Thalidomide et se poursuivre 4 semaines après l'arrêt du médicament. Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse 24 heures avant le début du traitement, chaque semaine pendant les 4 premières semaines de traitement, puis à intervalles de 4 semaines chez les femmes avec des cycles menstruels réguliers ou à 2 semaines chez les femmes avec des cycles menstruels irréguliers. Si un patient manque un cycle menstruel, le traitement avec le Thalidomide doit être arrêté immédiatement, et des tests de grossesse et des conseils doivent être effectués. En cas de conception, les patientes doivent être référées à un obstétricien expérimenté dans le domaine de la toxicité pour la reproduction.

Il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par le Thalidomide. Les hommes doivent s'abstenir de rapports sexuels ou utiliser un préservatif pendant le traitement. En effet, Le Thalidomide peut également être présente dans le sperme [71].

f. Conditions de prescription

- Posologie usuelle : 200 mg en une prise par jour (initiation de traitement à 50 ou 100 mg par jour chez les patients âgés de plus de 75 ans). Un maximum de 12 cycles de 6 semaines doit être pratiqué.

- Dosage disponible : Gélules à 50 mg et 100 mg

- Modalités de prise : Le Thalidomide doit être avalé entier (ni écrasé, ni mâché, ni ouvert) avec un verre d'eau au cours ou en dehors des repas de préférence le soir à la même heure (somnolence).

- Conditions de prescription et de délivrance :

- Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie ou néphrologie, avec au préalable le recueil de l'accord de soins du patient, la remise d'un carnet patient et d'une fiche de renseignement complétée.

- Dispensation exclusivement dans les pharmacies hospitalières [72].

4.5. Lénalidomide (Revlimid®)

Le Lénalidomide est un analogue de Le Thalidomide qui a démontré une activité plus puissante dans le MM en rechute ou réfractaire.

a. Mécanisme d'action

Le Lénalidomide est plus puissante et plus efficace que le Thalidomide pour la modulation du système immunitaire. La sécrétion de cytokines augmente la croissance et la survie du MM, étant associée à la résistance aux médicaments. Le Lénalidomide inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- α , l'IL-1 ou l'IL-12, et favorise la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10. De même que le Thalidomide, elle inhibe l'adhésion des cellules myélomateuses aux cellules stromales de la moelle osseuse,

et augmente l'activité des lymphocytes T (CD8+ cytotoxiques et CD4+ auxiliaires) et cellules NK contre les cellules myélomateuses. Le Lénalidomide bloque l'angiogenèse (étant 2 à 3 fois plus puissant que Le Thalidomide comme médicament antiangiogénique) en diminuant les facteurs angiogéniques VEGF et IL-6, et par conséquent en inhibant le développement des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance des tumeurs primaires et métastatiques [73, 74].

b. Indications

En 2006, le Lénalidomide, a été approuvé pour une utilisation en combinaison avec la Dexaméthasone pour le traitement du MM chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

En 2015, cette combinaison a été approuvée pour le traitement du MM nouvellement diagnostiqué, avec un taux de réponse global de 68 à 91% plus favorable à celui précédemment rapportés avec le Thalidomide/Dexaméthasone. Et ce régime a supplanté la Thalidomide/Dexaméthasone comme l'un des régimes d'induction les plus couramment utilisés.

Plus récemment, l'association triplet de Lénalidomide, Bortézomib et Dexaméthasone est devenue une norme de soins chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Dans le cadre de l'entretien post-transplantation, Le Lénalidomide est devenu le traitement de maintenance standard pour la plupart des patients [63].

c. Effets secondaires

Les effets secondaires les plus courants sont de nature hématologique, y compris la neutropénie (40%), l'anémie (26%), la thrombocytopénie (15%).

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents sont : les infections, la fatigue, les troubles cardiaques, la thromboembolie veineuse et l'asthénie. Le traitement à long terme au Lénalidomide peut être associé à une diarrhée chronique [75].

Le Lénalidomide n'entraîne pas d'effets secondaires typiques de Le Thalidomide tels que la somnolence, la constipation ou la neuropathie.

d. Posologie et Administration

La posologie dépend du protocole thérapeutique appliqué au malade et tient compte de la présence d'une thrombopénie ou une neutropénie. La posologie maximale est de 25 mg par jour.

Le Lénalidomide est contre indiqué chez les femmes enceintes. Les patientes doivent adopter deux méthodes de contraception différentes [58].

Comme pour la Thalidomide, le Lénalidomide a été étudié en association avec plusieurs agents différents, notamment des agents alkylants (Cyclophosphamide à faible dose, Bendamustine, Melphalan, Doxorubicine liposomale, inhibiteurs de protéasome (Bortézomib, Carfilzomib, Ixazomib), inhibiteurs de HDAC (Panobinostat, Ricolinostat) et anticorps monoclonaux (Élotuzumab, Daratumumab)... [63].

4.6. Pomalidomide

Le Pomalidomide est une drogue immunomodulatrice de deuxième génération. Il s'agit d'une thérapeutique innovante, qui est une des seules ayant montré à ce jour une efficacité chez les patients ayant un MM réfractaire au Lénalidomide et au Bortézomib, qui sont maintenant des traitements de référence du myélome.

a. Indications

Le Pomalidomide a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis 2013, il est indiqué, en association avec la Dexaméthasone pour le traitement des MM en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures comprenant du Lénalidomide et du Bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement [62].

Jusqu'à présent, le Pomalidomide n'a pas été étudié dans le cadre initial ou dans le cadre post-transplantation pour le myélome [63].

b. Posologie

La dose initiale est de 4mg, de j1 à j21 de chaque cycle de 28 jours, par voie orale en une dose unique quotidienne. Cette prise doit être associée à la prise de Dexaméthasone par voie orale, à la dose de 40mg/semaine (j1 j8 j15 j22 de chaque cycle) ou de 20mg/semaine chez les patients âgés de plus de 75 ans.

c. Contre-indications

Le Pomalidomide est contre-indiqué en cas de grossesse, chez les femmes en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies, chez les hommes incapables de suivre ou de respecter les mesures contraceptives requises, ou en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients.

d. Effets indésirables

Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents sont par ordre de fréquence : les neutropénies (49,7 %), les anémies (33%), les thrombopénies (24,1%). Le taux de neutropénies dépend de la dose de Pomalidomide, ainsi que du nombre de lignes préalables de traitement.

Les effets indésirables non hématologiques sont principalement :

–Les infections (28,1%), dont la majorité sont des pneumopathies (10,9%). Le plus souvent, ces infections ne sont pas associées à une neutropénie.

–Les maladies thromboemboliques veineuses 3 à 5%,

–Les neuropathies périphériques 1 à 2%. Ces deux effets indésirables correspondent à un effet classe des IMiDs, et leur taux est lié aux facteurs de risques propres aux patients. La principale cause de décès des patients est la progression du myélome, et non une toxicité médicamenteuse [62, 76]

e. Interactions médicamenteuses

Le Pomalidomide n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoenzymes du cytochrome (CY) P450, ainsi il n'est pas attendu d'effet du Pomalidomide sur les autres traitements. En revanche, l'association avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple :

Ciprofloxacin, Enoxacin, Fluvoxamine) est à surveiller étroitement du fait d'une action possible sur le métabolisme du Pomalidomide [62].

Le Pomalidomide a été utilisé en association avec les autres classes typiques de médicaments contre le myélome, notamment les inhibiteurs du protéasome (Bortézomib, Carfilzomib, Ixazomib), les agents alkylants (Cyclophosphamide) et anticorps monoclonaux (Daratumumab, Pembrolizumab) [63].

5. Inhibiteurs de protéasome

5.1. La voie ubiquitine-protéasome

La voie ubiquitine-protéasome (UPP) représente la voie principale de dégradation des protéines intracellulaires. Plus de 80% des protéines cellulaires sont dégradées par cette voie, y compris celles impliquées dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires et physiologiques, telles que le cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription, la réparation de l'ADN, le contrôle de la qualité des protéines et les antigènes [77].

Les protéines ciblées pour la dégradation protéasomique sont ubiquitinées par une série d'enzymes, dont l'enzyme E1 activant l'ubiquitine, l'enzyme E2 conjuguant l'ubiquitine et les ligases de l'ubiquitine E3 (Figure 12), qui permettent aux protéines ciblées d'être reconnues par le protéasome 26S [78].

5.2. Le protéasome 26S

Le protéasome 26S est un complexe multiprotéique constitué d'un noyau catalytique 20S et d'une ou deux sous-unités régulatrices 19S à chaque extrémité du noyau 20S (Figure 12). Les sous-unités 19S se lient à la chaîne de poly-ubiquitine, la clivant de la protéine cible. La protéine traverse ensuite le noyau 20S où elle est dégradée en petits oligopeptides, moins de 25 acides aminés. Cependant, le noyau 20S peut en outre agir seul pour provoquer une dégradation des protéines indépendante de l'ubiquitine. Ce noyau est une structure en tonneau composée de 4 anneaux heptamériques. Les deux anneaux α prennent en sandwich les deux anneaux β (Chaque anneau α ou β contient sept sous-unités différentes, appelées respectivement $\alpha 1$ - $\alpha 7$ ou $\beta 1$ - $\beta 7$). Les anneaux β contiennent chacun 3 sites actifs

pour la dégradation des protéines : *chymotrypsine-like* ($\beta 5$), *trypsine-like* ($\beta 2$) et *caspase-like* ($\beta 1$). Le site *chymotrypsine-like* sur $\beta 5$ est la cible principale des inhibiteurs du protéasome bien qu'à des concentrations de médicament plus élevées, les deux autres sites de type trypsine et caspase soient également inhibés [79].

La perturbation de l'activité du protéasome entraîne un arrêt de la croissance et la mort cellulaire en raison de l'induction d'une cascade apoptotique à la suite de l'accumulation rapide de protéines régulatrices incompatibles dans la cellule.

Les cellules cancéreuses ont généralement des niveaux plus élevés de protéasome activité par rapport aux cellules normales et, de plus, sont plus sensibles aux effets de l'inhibition du protéasome proapoptotiques que les cellules normales, faisant le protéasome une cible thérapeutique rationnelle en oncologie. Sur la base de résultats précliniques prometteurs, l'inhibition du protéasome a été largement explorée en tant que stratégie thérapeutique dans le MM, et les IP constituent désormais la pierre angulaire de la thérapie anti-myélome [80].

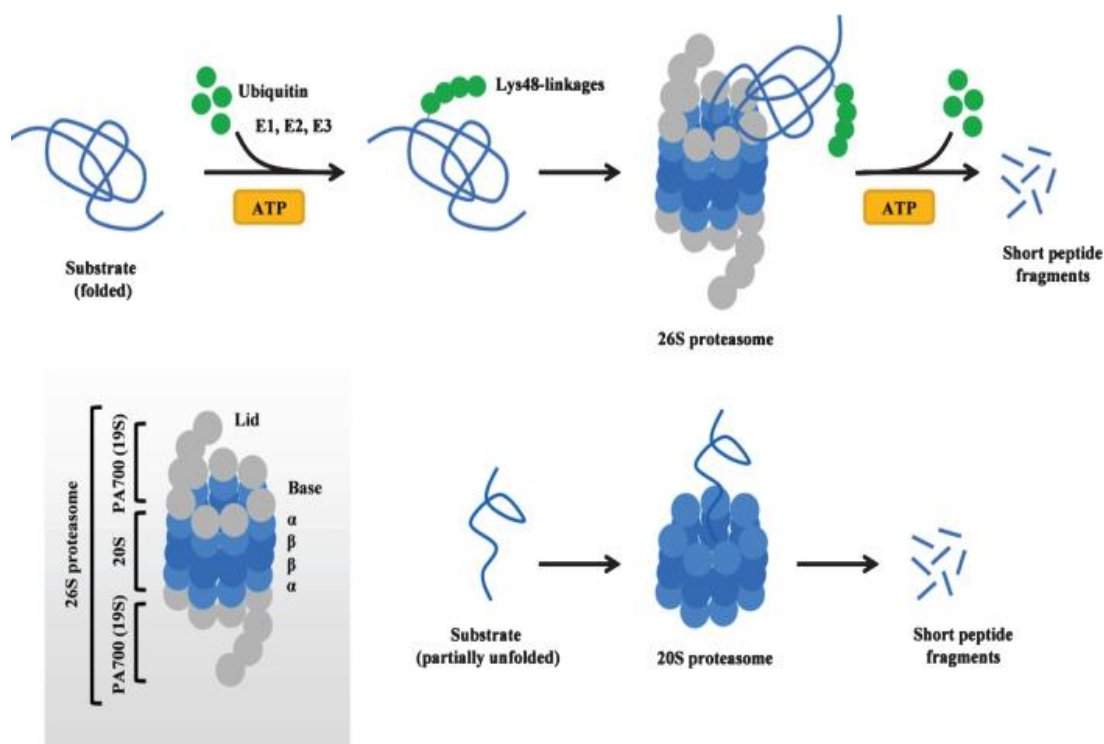


Figure 12 : Structure et fonction du protéasome 26S / 20S.

En haut : dégradation des protéines dépendant de l'ubiquitine et de l'ATP des substrats via le protéasome 26S. Le protéasome 26S peut également dégrader les protéines d'une manière indépendante de l'ubiquitine (non représentée). En bas : dégradation des protéines indépendantes de l'ubiquitine et de l'ATP des substrats nativement dépliés ou endommagés et partiellement dépliés via le protéasome 20S. L'encart montre la composition structurale du protéasome 26S. ATP adénosine triphosphate.[81]

5.3. Inhibiteurs du protéasome

Les IP ont des structures chimiques différentes (figure 13) et des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques distinctes (Tableau VII). De nouveaux IP, dont le Marizomib, l'Oprozomib et le Delanzomib, sont à l'étude.

Tableau VII : Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des inhibiteurs du protéasome.[79, 82]

Inhibiteur de protéasome	Partie active	Type d'inhibition	Profil d'inhibition (cinétique)	Statut de développement	Voie d'administration
Bortézomib (Velcade®)	Boronate	Réversible	$\beta_5 > \beta_1 > \beta_2$	Approuvé	IV/ SC
Carfilzomib (Kyprolis®)	Epoxycétone	Irréversible	$\beta_5 > \beta_1 / \beta_2$	Approuvé	IV
Ixazomib	Boronate	Réversible	$\beta_5 > \beta_1$	Phase III	Orale, IV
Delanzomib	Boronate	Réversible	$\beta_5 > \beta_1$	Phase I / II	Orale, IV
Oprozomib	Epoxycétone	Irréversible	$\beta_5 \beta_{5i}$	Phase I / II	Oral
Marizomib	β -lactone- γ -lactame	Irréversible	$\beta_5, \beta_2 > \beta_1$	Phase Ib	IV

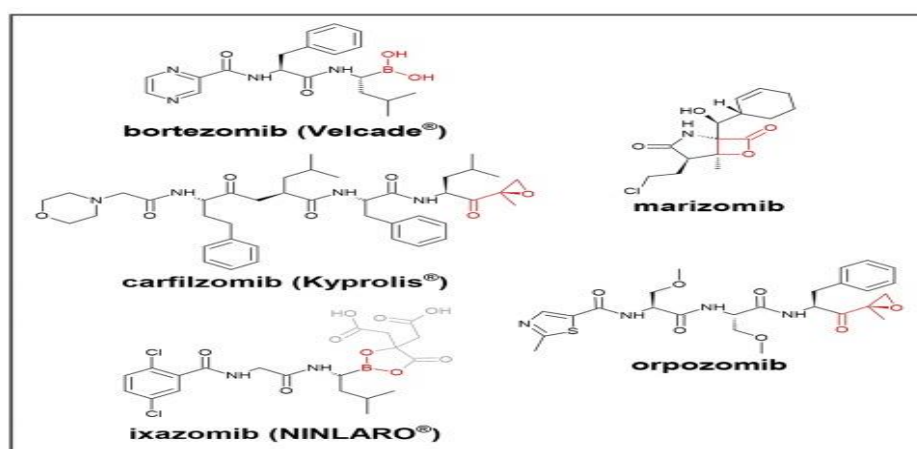


Figure 13 : Structures chimiques des inhibiteurs de protéasome avec les pharmacophores indiqués en rouge.

Pour l'Ixazomib, la prodrogue biodisponible par voie orale (MLN9708) est montrée, avec le métabolite biologiquement actif (MLN2238) mis en évidence en noir et rouge pour plus de clarté.[83]

5.3.1. Bortézomib (Velcade®)

Le Bortézomib est un dérivé dipeptidique de l'acide boronique contenant de l'acide pyrazinoïque, de la phénylalanine et de la leucine avec de l'acide boronique dans sa structure (figure 13). Synthétisé en 1995 par Myogenics, il était à l'origine appelé MG-341, puis PS-341. Le composé a ensuite été acquis par Millennium Pharmaceuticals en 1999 et renommé Bortézomib. Le nom chimique UICPA du Bortézomib est l'acide [3-méthyl-1-(3-phényl-2-pyrazin-2-ylcarbonylamino-propanoyl) amino-butyl] boronique, dont la formule moléculaire est C₁₉H₂₅BN₄O₄ [84].

a. Mécanisme d'action :

Le Bortézomib fonctionne comme un inhibiteur réversible du protéasome 26S. Le groupe acide boronique du Bortézomib peut se lier et former un complexe avec le site actif du groupe hydroxyle thréonine dans la sous-unité $\beta 5$ et bloquer l'activité enzymatique *chymotrypsine like* $\beta 5$ du protéasome (Figure 14), qui est responsable de ses capacités d'induction de la mort cellulaire [84, 85]. En outre, à des concentrations plus élevées, le Bortézomib est capable d'inhiber les sous-unités $\beta 2$ et $\beta 1$ [79].

L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire entre la phase G2 et M, induisant une apoptose des cellules tumorales [77].

Le mécanisme par lequel les IPs conduisent à la mort cellulaire est divers et affecte de nombreuses voies utilisées dans les cellules cancéreuses.

L'un des mécanismes possibles du Bortézomib associé à son activité anticancéreuse est la suppression de la voie de signalisation NF- κ B empêchant l'activation de nombreux gènes anti-apoptotiques impliqués dans la progression du MM (Fig. 3). NF- κ B est un facteur de transcription hétérodimérique p50 / p65 et dans la majorité des cellules NF- κ B existe sous une forme inactive dans le cytoplasme lié à la protéine inhibitrice I κ B. L'activation de NF- κ B est déclenchée par la dégradation des protéines I κ B par le protéasome. Avec la dégradation de I κ B, le complexe NF- κ B se transloque ensuite dans le noyau où il peut stimuler l'expression de gènes spécifiques dont les cytokines (IL-6, TNF- α), les facteurs de survie (IAPs, Bcl-X L) et l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-I), entraînant une prolifération cellulaire, une résistance

à l'induction de l'apoptose et une résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses [84, 86]. Le Bortézomib entraîne également une stimulation de NOXA, un membre pro-apoptotique de la famille des protéines du lymphome 2 à cellules B (Bcl-2), qui interagit avec les protéines anti-apoptotiques de la même famille [lymphome à cellules B extra-large (BCL-XL) et Bcl-2], induisant l'apoptose des cellules myélomateuses [84]. Le Bortézomib inhibe également les ostéoclastes et stimule les ostéoblastes, augmentant ainsi la formation osseuse [87].

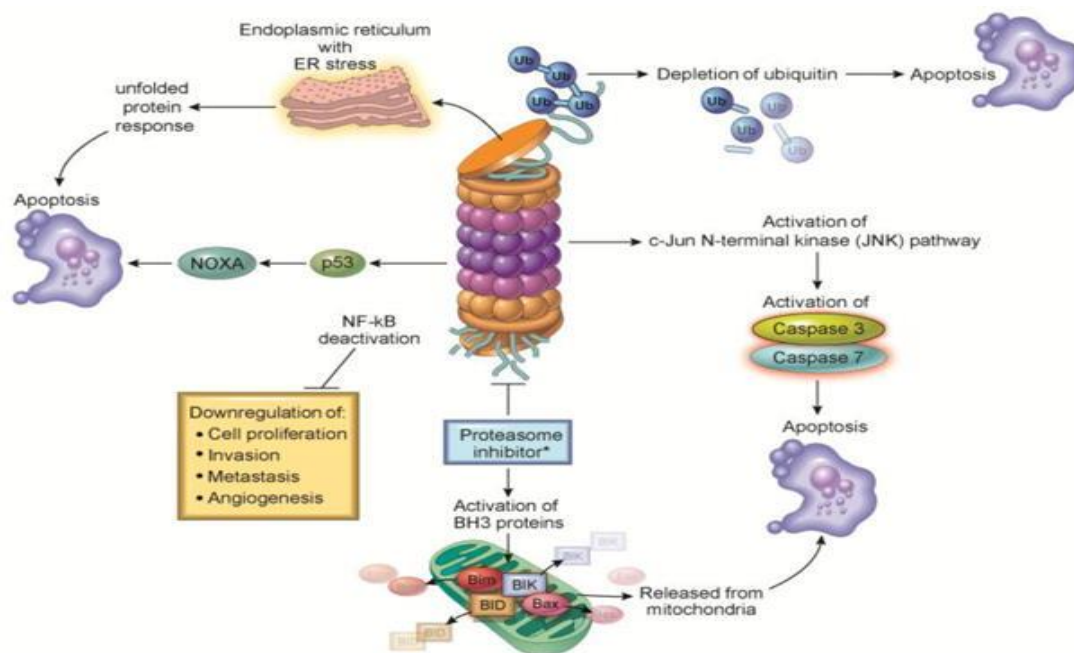


Figure 14 : Mécanisme des inhibiteurs du protéasome

L'inhibition du protéasome agit à travers de multiples mécanismes pour induire la mort cellulaire. L'inhibition de NF-κB entraîne une régulation négative de multiples voies pro-néoplasiques. L'activation de la voie JNK conduit à l'activation de la caspase et à l'apoptose. De plus, l'interférence avec la dégradation des protéines pro-apoptotiques telles que Bim, BIK, BID ou Bax et une augmentation de l'activation de NOXA favorise l'apoptose. L'épuisement de l'ubiquitine et du stress ER avec l'activation de la réponse protéique dépliée peut également favoriser l'apoptose.[79]

b. Indications

Le Bortézomib (Velcade) est le premier IP approuvé pour le traitement du MM. En 2003, 7 ans après la synthèse initiale, le Bortézomib a reçu l'approbation accélérée de la FDA pour le traitement des patients atteints de MM progressant après deux thérapies antérieures [88]. Par la suite, il a reçu l'approbation pour le traitement de la MM progressant après au moins un traitement antérieur en mars 2005, et pour les patients atteints de MM non traités auparavant en 2008 [89]. En outre, en 2012, la FDA a approuvé l'administration sous-cutanée de Bortézomib dans toutes les indications approuvées [90].

En 2014, la FDA a approuvé le retraitement des patients adultes atteints de MM dont la maladie avait précédemment répondu au traitement par Bortézomib mais avait rechuté au moins 6 mois après la fin de cette thérapie par le Bortézomib. [91]

Le Bortézomib est efficace chez les patients atteints de MM non préalablement traités, y compris les sous-groupes de patients à haut risque tels que les patients plus âgés présentant des comorbidités, les patients présentant une insuffisance rénale et ceux présentant une cytogénétique à faible risque, notamment $t(4; 14)$ ou $del(17p)$. Actuellement les régimes à base du Bortézomib sont les plus recommandées chez les patients nouvellement diagnostiqués[92].

Combinaisons à base de Bortézomib

➤ Les combinaisons à base de Bortézomib pour les patients éligibles à la transplantation :

- ✚ Bortézomib et Dexaméthasone (BD),
- ✚ Bortézomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone (VCD),
- ✚ Bortézomib, Thalidomide et Dexaméthasone (VTD),
- ✚ Bortézomib, Doxorubicine et Dexaméthasone (PAD),
- ✚ Bortézomib, Lénalidomide et Dexaméthasone (VRD) : Le régime d'induction de la VRD est actuellement le plus largement utilisé.

- Daratumumab, Bortézomib, Thalidomide et Dexaméthasone (D-VTD) : L'ajout de Daratumumab à ce régime entraîne une réponse plus profonde que la VTD seule.
- Les combinaisons à base de Bortézomib pour les patients inadmissibles à une greffe.
- Bortézomib, Melphalan et Prednisone (VMP),
- Daratumumab Plus VMP (D-VMP),
- Bortézomib, Lénalidomide et Dexaméthasone (VRD) [93].

c. Dosage et administration

Le Bortézomib est disponible en flacon à usage unique contenant 3,5 mg de Bortézomib sous forme de poudre lyophilisée. La dose initiale recommandée est de 1,3 mg / m². Le Bortézomib peut également être administré par voie intraveineuse à une concentration de 1 mg / mL, ou par voie sous-cutanée à une concentration de 2,5 mg / mL [91]. L'administration sous-cutanée a été associée à une meilleure tolérance, en particulier une réduction de la neuropathie périphérique par rapport à l'administration intraveineuse [92, 94].

Après injection intraveineuse (IV), le Bortézomib se distribue rapidement dans les tissus à partir du plasma en 10 minutes, où sa demi-vie est supérieure à 40 heures. Le Bortézomib est capable de se distribuer dans presque tous les tissus à l'exception des tissus adipeux et cérébral. Le Bortézomib est métabolisé principalement par déboronation oxydante intracellulaire médiée par plusieurs enzymes du cytochrome p450 [84].

d. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Bortézomib avec de puissants inhibiteurs du cytochrome P3A4 (par exemple, le Kétoconazole) peut augmenter l'exposition au Bortézomib. Les patients recevant du Bortézomib en association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être étroitement surveillés. La coadministration de puissants inducteurs de la CYP3A4 (par exemple Rifampicine) peut diminuer l'exposition du Bortézomib. L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée [91].

e. Effets indésirables

La plupart des effets secondaires associés au Bortézomib peuvent être pris en charge et sont prévisibles.

- Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'utilisation du Bortézomib (incidence > 30 %) comprennent :
 - ❖ Une neuropathie périphérique : la NP constitue une pathologie grave caractérisée par une diminution de la sensation, une paresthésie (engourdissement et picotements des mains et des pieds). Le développement d'une neuropathie périphérique peut être un facteur limitant la dose chez les patients recevant du Bortézomib. Jusqu'à 80% des patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué traités par le Bortézomib développent une neuropathie de tout grade, et une exposition à long terme et / ou des doses plus élevées peuvent augmenter le risque de neuropathie [85]. Certains patients peuvent avoir déjà présenté une NP, en raison des effets de la protéine monoclonale elle-même et/ou en raison des traitements antérieurs contre le myélome. Les changements dans la voie d'administration du Bortézomib, de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée, ou dans le schéma posologique, semblent réduire l'incidence de la neuropathie tout en maintenant l'efficacité [95, 96].
 - ❖ Des troubles asthéniques (tels que fatigue, faiblesse généralisée),
 - ❖ Des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, manque d'appétit, etc.),
 - ❖ Une toxicité hématologique (faible nombre de plaquettes et d'érythrocytes), et
 - ❖ Des infections notamment un taux élevé de zona.
- Les effets secondaires les moins fréquents (survenant chez environ 10 à 29 %) des patients recevant du Bortézomib sont les maux de tête, l'insomnie, les douleurs articulaires, l'arthralgie, les myalgies, l'œdème du visage, des mains, des pieds ou des jambes, et comprennent également un faible nombre de globules blancs (il peut augmenter le risque d'infection, l'essoufflement, les étourdissements, les éruptions cutanées, etc.) [85].

Dans le but de surmonter les limites du Bortézomib, plusieurs inhibiteurs de protéasome de deuxième génération (tableau VII et figure 13) ont été mis au point, chacun ayant une structure chimique et des propriétés biochimiques uniques, une affinité de liaison, une réversibilité de liaison, une puissance et une sélectivité. On peut s'attendre à ce que tous ces facteurs aient un effet sur l'efficacité anticancéreuse ainsi que sur les profils de toxicité des inhibiteurs de protéasome de deuxième génération [82, 97, 98].

5.3.2. Carfilzomib

Le Carfilzomib, un inhibiteur irréversible du protéasome (également connu sous le nom de PR-171, Kyprolis ; Onyx Pharmaceuticals, San Francisco, CA , USA), est une époxycétone tétrapeptidique de formule moléculaire $C_{40}H_{57}N_5O_7$ (Figure 13). Les époxycétones peptidiques sont les IP les plus avancées et les plus spécifiques connues à ce jour. Ses caractéristiques prometteuses et son potentiel à surmonter la résistance aux médicaments ont conduit en 2012 à son approbation par la FDA pour le traitement du MM [77].

a. Mécanisme d'action

Le Carfilzomib se lie à la sous-unité catalytique β_5 du protéasome avec une plus grande sélectivité que le Bortézomib. Dans ce cas, l'inhibition est un processus irréversible qui réduit l'activité du protéasome à moins de 20 % ; par conséquent, la restauration de l'activité du protéasome dans les cellules n'est possible que par une nouvelle synthèse des sous-unités individuelles et leur compilation ultérieure dans un nouveau protéasome [77].

Comparé au Bortézomib, le Carfilzomib n'a que peu d'activité en dehors du protéasome, peut induire l'apoptose des cellules myélomateuses naïves au Bortézomib et même prétraitées au Bortézomib sans toxicité accrue [77].

b. Indications

Le Carfilzomib avec la Dexaméthasone est approuvé pour le traitement du MM en rechute ou réfractaire.

Le Carfilzomib s'est également révélé efficace dans le cadre d'une thérapie combinée, en première et en deuxième ligne, avec soit le Lénalidomide, soit le Pomalidomide et la Dexaméthasone [79, 99].

Cependant, comme le Bortézomib, l'administration de Carfilzomib est intraveineuse deux fois par semaine, ce qui peut être gênant pour les patients [100].

c. Effets indésirables

Le profil de toxicité est légèrement différent, avec moins de neuropathie périphérique et plus de cytopénies observées avec une rare toxicité pulmonaire et cardiaque [79].

5.3.3. Marizomib

Le Marizomib, également connu sous le nom de NPI-0052 ou Salinosporamid A (Nereus Pharmaceuticals), est un métabolite secondaire de la bactérie marine obligatoire, l'actinomycète *Salinispora tropica* de formule moléculaire $C_{15}H_{20}ClNO_4$ (Figure 13) ; c'est le premier IP naturel, qui a été inclus dans la recherche clinique de MM [84]. Contrairement à tous les autres IP, il ne contient pas de chaîne peptidique dans sa structure; il est donc structurellement distinct du Bortézomib et du Carfilzomib [77, 101].

a. Mécanisme d'action

Le Marizomib est un inhibiteur irréversible du protéasome doté d'un squelette β -lactone (figure 13). Comparé à d'autres inhibiteurs du protéasome, le Marizomib produit une inhibition rapide, large et prolongée des trois sous-unités catalytiques du protéasome 20S avec une affinité élevée pour les sites catalytiques *chymotrypsine-like* ($\beta 5$) et *trypsin-like* ($\beta 2$) et une affinité plus faible pour le site *caspase-like* ($\beta 1$) [82, 101].

Le Marizomib inhibe également la voie canonique NF- κ B et la sécrétion d'IL-6, TNF- α et IL-1 β mais à des concentrations plus faibles que le Bortézomib. D'autre part, contrairement au Bortézomib, qui active à la fois la caspase-8 et la caspase-9, l'effet apoptotique du Marizomib est principalement médié par l'activation de la caspase-8 ce qui lui permet de surmonter la résistance des cellules myélomateuses conférée par les mutations Bcl-2.

Il est administré par voie intraveineuse deux fois par semaine et est à l'étude pour la phase Ib pour le MM récidivant, les tumeurs solides, le lymphome et la leucémie. Le Marizomib présente une demi-vie extrêmement courte (<5 minutes) et une large distribution tissulaire (y compris la pénétration de la barrière hémato-encéphalique) [82, 102].

b. Effets indésirables

Le profil de sécurité du Marizomib diffère clairement de celui du Bortézomib, aucun cas significatif de neuropathie périphérique, de myélosuppression ou de thrombocytopénie n'ayant été signalé en cours des essais cliniques. Les toxicités limitant la dose sont transitoires et comprennent : hallucinations, changements cognitifs et perte d'équilibre [100].

5.3.4. Ixazomib

L'Ixazomib (MLN9708, Takeda/Millennium Pharmaceuticals), un analogue de l'acide borique, est le premier IP réversible administré par voie orale, qui a démontré une plus grande activité potentielle contre les cellules myélomateuses dans les études précliniques in vivo. Cet IP de deuxième génération, dont la formule chimique $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$, s'hydrolyse immédiatement en solution aqueuse ou dans le plasma en MLN2238, une forme biologiquement active (Figure 13) [77].

L'administration orale est non seulement pratique pour le patient, mais semble également produire des effets secondaires plus légers [100].

a. Mécanisme d'action

L'Ixazomib, tout comme le Bortézomib, inhibe notamment la sous-unité β_5 du protéasome 20S. En outre, à des concentrations plus élevées, il est capable d'inhiber les sous-unités β_1 et β_2 et d'induire l'accumulation de protéines ubiquitaires. Il a une demi-vie de dissociation du protéasome 20S plus courte que le Bortézomib (demi-vie de 18 et 110 min. respectivement), et un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique amélioré [77].

Comme les autres IP, l'Ixazomib favorise l'induction de l'apoptose et l'inhibition du cycle cellulaire en fonction de la caspase, inhibe la voie NF- κ B dans les cellules Myélomateuses et inhibe l'activité angiogénique associée à la tumeur. L'ajout de l'Ixazomib au Lénalidomide et à la Dexaméthasone a augmenté de manière significative la survie sans progression des patients traités avec ce régime, par rapport à ceux qui ont reçu le Lénalidomide plus la Dexaméthasone. Chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, l'Ixazomib a également montré des résultats prometteurs, étant efficace et apparemment bien toléré par ces patients avec une neuropathie périphérique peu fréquente [48, 103].

5.3.5. Delanzomib

Le Delanzomib est un autre inhibiteur du protéasome de deuxième génération à base de boronate actif par voie orale [100], Avec une demi-vie du médicament assez longue, 62 heures [82]. Il agit par inhibition réversible de l'activité enzymatique *chymotrypsine like* $\beta 5$ du protéasome 26 [77]. De plus, le Delanzomib diminue l'activité NF- κ B et induit l'apoptose dans les cellules myélomateuses avec un bon profil cytotoxique vis-à-vis des cellules normales [102].

Le Delanzomib fait actuellement l'objet d'investigations cliniques de phase I / II pour le myélome, le lymphome et les tumeurs solides [82].

5.3.6. Oprozomib

L'Oprozomib (ONX0912) est une nouvelle époxycétone administrée par voie orale dérivée du Carfilzomib. Il se lie irréversiblement à la sous-unité $\beta 5$ du protéasome, ce qui entraîne une durée d'inhibition plus longue par rapport au Bortézomib. Dans une étude *in vitro*, il a été démontré que l'Oprozomib inhibe la croissance et la migration des lignées cellulaires du myélome et induit l'apoptose par l'activation de la caspase-8, caspase-9 et caspase-3 et de la poly (ADP) ribose polymérase [102].

Les premières études ont montré une toxicité gastro-intestinale importante, ce qui a incité le fabricant à développer une formulation modifiée. La formulation actuellement étudiée dans les essais de phase I et II pour les patients atteints de cancers hématologiques (y compris le MM) semble plus tolérable [82].

6. Immunothérapie en MM

Le principe général de l'immunothérapie anticancéreuse est d'administrer ou d'activer les cellules immunitaires, afin d'acquérir une approche plus ciblée du cancer, réduisant ainsi les effets secondaires cibles. Cette approche contraste avec les modalités de traitement chimiothérapeutique traditionnelles, qui sont généralement des thérapies cytotoxiques non spécifiques avec des effets secondaires importants [104].

Trois principales stratégies immunothérapeutiques sont actuellement en cours de développement pour le MM :

(i) les agents qui inversent la paralysie immunitaire à médiation tumorale, tels que les IMiD et les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire.

(ii) des agents qui ciblent sélectivement le clone malin sous la forme de anticorps monoclonaux.

(iii) les agents qui activent les cellules immunitaires pour cibler la tumeur, tels que les lymphocytes exprimant un récepteur chimérique à l'antigène (CAR-T cells), les anticorps monoclonaux bispécifiques (BiTE) et les vaccins contre le MM [105].

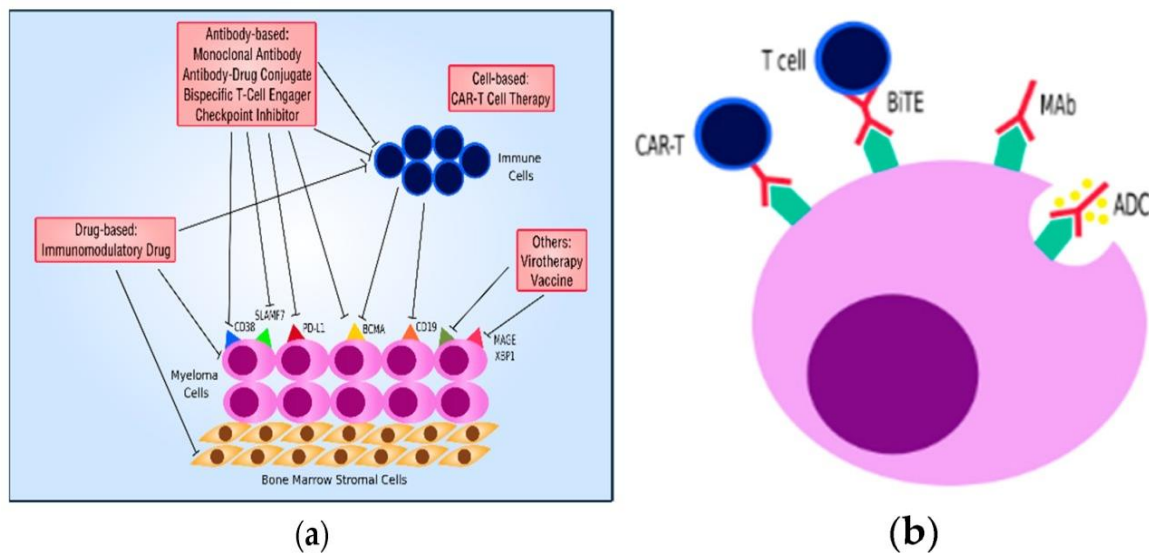


Figure 15 : Aperçu sur l'immunothérapie du myélome multiple.

(a) Aperçu des différents types d'immunothérapie dans le cadre du MM. (b) Aperçu de la manière dont différents types d'immunothérapie peuvent cibler le même antigène sur une cellule myélomateuse.[106]

6.1. Anticorps monoclonaux

Parmi le spectre des nouveaux agents en développement pour le traitement du MM, les AcMs sont apparus comme une stratégie potentielle basée sur la gamme d'antigènes fortement exprimés à la surface de la cellule maligne (figure 15). Les AcMs permettent une approche ciblée du traitement, avec une toxicité dirigée principalement contre la cellule maligne. Les anticorps sont également associés à un profil de tolérabilité favorable, car la plupart des agents approuvés ont des toxicités différentes et moins graves que les chimiothérapies standard [107].

Les AcMs anti-myélome sont des anticorps humanisés ou chimériques ciblant les plasmocytes malins [51]. L'efficacité et la sécurité des AcMs reposent principalement sur deux facteurs : le choix de l'antigène cible et le spectre d'activation du système immunitaire [108], plusieurs molécules de surface ont été explorées comme cibles potentielles des AcMs (figure 16). Ceux-ci incluent CD38, CD40, CD138, CD56, CD54, IL-6, PD1, CD74, CD162, et la molécule de signalisation de l'activation lymphocytaire F7 (SLAMF7). Pour être envisagées à des fins thérapeutiques, ces molécules de surface sélectionnées par les AcM doivent avoir un niveau d'expression élevé dans les cellules MM et un faible niveau d'expression dans les cellules normales [106].

Les AcM peuvent activer de nombreux mécanismes immunitaires effecteurs, dont les plus caractérisés sont la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP). En outre, les anticorps peuvent agir directement sur les cellules tumorales, bloquant la fonction de la molécule ou du récepteur cible, induisant l'apoptose et d'autres signaux intracellulaires, ou délivrant des toxines conjuguées [108].

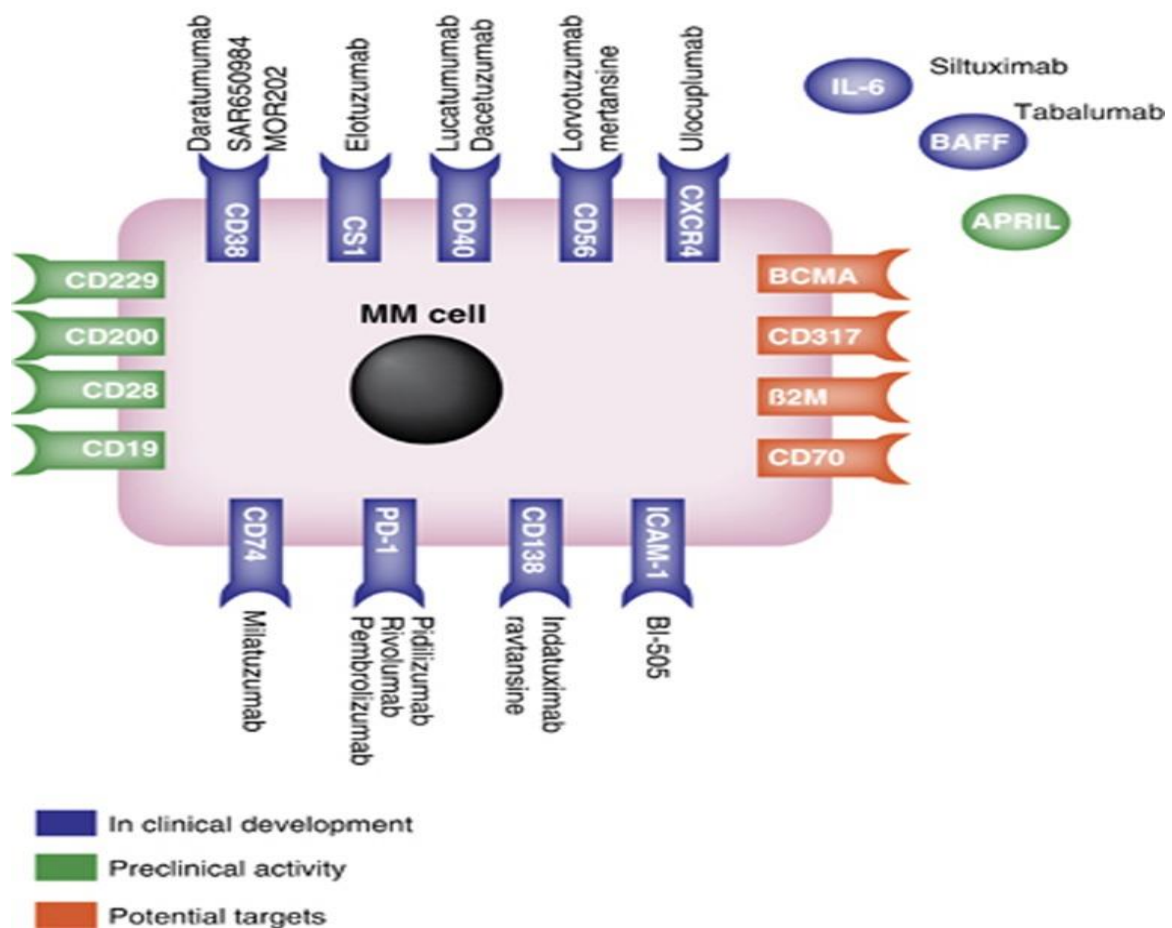


Figure 16 : Cellule MM et son microenvironnement, montrant les molécules cibles.

BAFF, facteur d'activation des cellules B; BCMA, antigène de maturation des cellules B; MM, myélome multiple.[107]

6.1.1. Daratumumab (DARZALEX®)

a. CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type II qui a deux grandes fonctions : la transduction du signal intracellulaire et une activité enzymatique. le CD38 est fortement et uniformément exprimé sur les cellules myélomateuses, ce qui en fait une cible potentielle dans le traitement du myélome [109].

Le Daratumumab est un AcM humain de type immunoglobuline G-kappa (IgGk) qui cible le CD38 [110]. Il possède une action antitumorale directe et indirecte sur la cellule myélomateuse, mais également une action immunomodulatrice. Après avoir montré son efficacité dans le traitement du MM en rechute et/ou réfractaire, il a obtenu une AMM en mai 2016, seul ou en association avec un IMiD ou un IP.

b. Mécanisme d'action

Le Daratumumab est un AcM qui cible le CD38. La figure 17 illustre son mécanisme d'action dans le MM. Le mécanisme d'immunorégulation que joue le Daratumumab sur le microenvironnement immunitaire reste hypothétique. Nous supposons qu'il peut, en se liant à un épitope unique du récepteur du CD38, exercer une double action :

- Une activité antitumorale grâce à la cytotoxicité médiée par le complément et/ou par les anticorps, à l'induction d'apoptose par l'effet cross-linking médié par le fragment Fc et à la phagocytose à médiation macrophagique ;
- Une activité immunomodulatrice via plusieurs mécanismes. Il élimine les LT et LB régulateurs, les LNK, les MDSC, tous exprimant le CD38 et ayant un rôle dans le microenvironnement tumoral. Il réplique les LT CD4 auxiliaires et CD8 mémoires de manière clonale, créant ainsi une réaction immunitaire adaptative. Et il module l'activité enzymatique du CD38 en inhibant l'activité cyclase du CD38 et en stimulant son activité hydrolase [111].

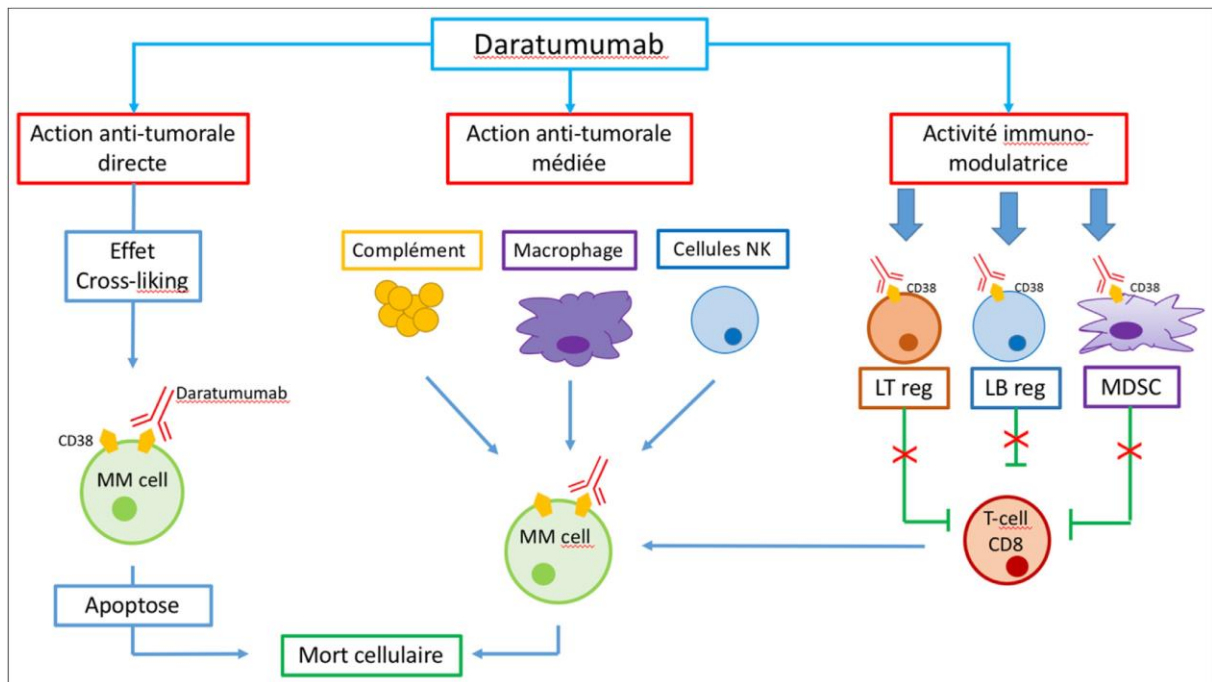


Figure 17 : Mécanisme d'action du Daratumumab dans le myélome multiple [111].

c. Indication

Le Daratumumab dispose de 3 indications dans le traitement du MM

- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- En association avec le Lénalidomide et la Dexaméthasone, ou le et la Dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM ayant reçu au moins un traitement antérieur ;
- En association avec le, le Melphalan et la Prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de CSP (indication obtenue en 2018) [112].

d. Posologie

Dose identique pour toutes les indications : 16 mg/kg de masse corporelle en une injection intraveineuse périphérique. Il n'est pas recommandé de réduire la dose d'injection et il vaut mieux reporter le jour de l'injection si nécessaire

e. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : réaction liée à la perfusion (RLP), fatigue, nausée, diarrhée, spasme musculaire, pyrexie, toux, dyspnée, neutropénie, thrombopénie et infection des voies respiratoires supérieures. [111, 113].

f. Précautions et contre-indications

- ✓ Aucun ajustement n'est nécessaire pour les insuffisants rénaux, hépatiques et les sujets âgés.
- ✓ La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans.
- ✓ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- ✓ Le Daratumumab ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Son effet n'est pas connu quant à l'utilisation durant l'allaitement.
- ✓ La seule contre indication connue au Daratumumab est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été retrouvée.
- ✓ Une prophylaxie systématique contre le virus du zona (Valaciclovir 1000 mg par jour en 2 prises) devra être instaurée et poursuivie après l'arrêt du traitement durant 3 mois [111].

6.1.2. Isatuximab

L'Isatuximab (SAR650984), un AcM chimérique IgG1 κ ciblant le CD38, a montré quelques différences significatives par rapport au Daratumumab en termes de son mécanisme d'action en ce que son efficacité antitumorale semble dépendre principalement de l'ADCC

avec une contribution moindre du CDC. De plus, contrairement au Daratumumab, la réticulation induite par l'Isatuximab n'est pas une condition préalable à l'initiation de l'apoptose. De plus, bien que son importance clinique soit inconnue, par rapport à d'autres agents anti-CD38, l'Isatuximab est beaucoup plus puissant comme inhibiteur de l'activité des ectoenzymes. Des études précliniques révélant que la capacité de destruction cellulaire de l'Isatuximab était améliorée lorsqu'il était associé à un IMiD, De plus, il existe actuellement trois autres essais de phase III à grande échelle en cours visant à comparer l'efficacité de l'ajout d'Isatuximab à des schémas thérapeutiques standard contre le myélome à base d'IP et / ou d'IMiD [114].

6.1.3. MOR202

MOR202 est un autre AcM IgG1 λ anti-CD38 entièrement humanisé en développement, qui s'est révélé bien toléré à des doses hebdomadaires allant jusqu'à 16 mg / kg. dans un essai de phase I / IIA chez des patients atteints d'un MM en rechute et réfractaire à la fois en monothérapie et en association avec des IMiDs [114].

6.1.4. Élotuzumab

L'Élotuzumab est le deuxième AcM qui a été approuvés pour le traitement du MM. Il s'agit d'un AcM IgG1 humanisé dirigé contre SLAMF7, également appelé CS1 (glycoprotéine de surface cellulaire CD2 sous-ensemble 1). SLAMF7 est une glycoprotéine fortement exprimé sur les plasmocytes et les cellules MM, ainsi que sur d'autres sous-populations lymphocytaires telles que NK [115].

a. Mécanisme d'action

- Les mécanismes d'action proposés de l'Élotuzumab (Figure 18) comprennent :
 - Une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps : Cytotoxicité à médiation cellulaire NK contre les cellules myélomateuses.
 - La liaison de l'Élotuzumab à CS1 sur les cellules NK entraîne une activation cellulaire et une cytotoxicité accrue

–La liaison de l'Élotuzumab à CS1 sur les cellules myélomateuses inhibe les interactions cellulaires entre les cellules myélomateuses et également entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales de la moelle osseuse [116].

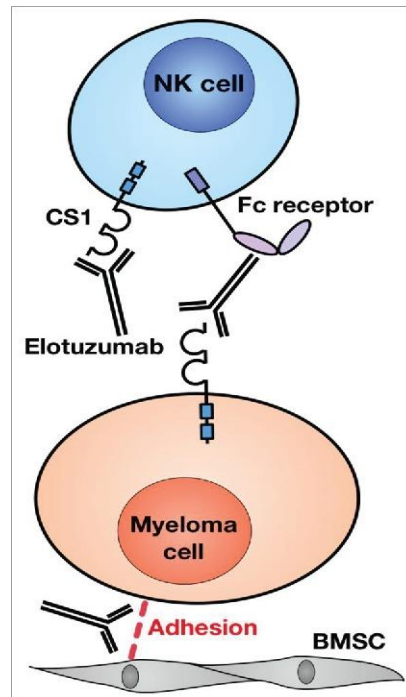


Figure 18 : Les mécanismes d'action proposés de l'Élotuzumab [116].

b. Indications

L'Élotuzumab est inefficace en monothérapie

L'Élotuzumab est indiqué en association au Lénalidomide et à la Dexaméthasone dans le traitement du MM chez des patients ayant reçu au moins un des 3 traitements de première ligne [114].

c. Effets indésirables

En monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents sont principalement : les frissons, la fatigue, la pyrexie, les nausées et les douleurs dorsales.

L'ajout d'Élotuzumab aux schémas thérapeutiques standard, y compris les IMiD ou les IP, n'est pas associé à une toxicité accrue par rapport à ceux attendus avec ces schémas sans Élotuzumab [115].

6.1.5. Autres anticorps monoclonaux

D'autres AcMs ont été testés chez des patients atteints de MM en rechute et/ou réfractaire avec un succès limité dans les études initiales. Il s'agit notamment du :

- Siltuximab (CNTO 328), un AcM contre l'IL6.
- Lorvotuzumab est un AcM humanisé contre le CD56.
- Indatuximab ravtansine ou BT062 contre CD138.
- Lucatumumab et dacétuzumab sont deux AcMs dirigés contre le CD40
- IPH2101 est un AcM humain contre les récepteurs inhibiteurs de type immunoglobuline à cellules tueuses (KIR) sur les cellules NK qui inhibent l'activité cytotoxique des cellules NK.
- Le Cetuximab, un anticorps chimérique humain-murin contre l'EGFR [49].
- D'autres AcMs ciblant IL6, CD56, CD138 et CD40 ont été testés mais, malheureusement, n'ont montré aucun avantage ou des réponses limitées ont été observées [106].
- L'antigène de maturation des cellules B (BCMA), une protéine de surface cellulaire universellement exprimée sur les plasmocytes malins, est devenu un antigène très sélectif à cibler par les nouveaux AcM [117].

6.2. Anticorps monoclonaux bispécifique

a. Justification et mécanisme

Les anticorps bi-spécifiques des lymphocytes T (BiTE) sont une classe innovante d'immunothérapie qui met les cellules tumorales en contact avec les LT. Les anticorps BiTE se lient à leur cellule tumorale cible ainsi qu'aux LT, ce qui les rapproche physiquement. Cela conduit à la formation d'une synapse cytolytique permettant aux LT de libérer des molécules cytotoxiques entraînant la mort des cellules tumorales [106].

Il existe différents BiTEs ciblant BCMA et CD3 (BI 836909, EM801 et JNJ-64007957), qui ont montré une puissante activité anti-MM in vitro et in vivo sur des modèles murins et singes de MM. Ces BiTE sont actuellement testés dans des essais cliniques chez des patients atteints de MM [49].

b. Le BCMA

Le BCMA est une glycoprotéine transmembranaire de type III qui est principalement exprimée sur les cellules de la lignée B et joue un rôle important dans la prolifération des cellules B [118].

La BCMA possède deux ligands apparentés : (1) le facteur d'activation des cellules B (BAFF), qui est nécessaire au développement des cellules B et à l'homéostasie, et (2) un ligand induisant la prolifération (APRIL). Après la liaison avec BAFF ou APRIL, le BCMA active la voie NF- κ B et les facteurs anti-apoptotiques MCL-1 et BCL-2, empêchant ainsi la mort des cellules myélomateuses [117].

Le BCMA est fortement exprimée sur les cellules myélomateuses. ce qui en fait une cible potentielle pour le traitement du MM. Il est important de noter que, contrairement à d'autres cibles MM telles que CD38, le BCMA n'est pas exprimé sur les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques [118].

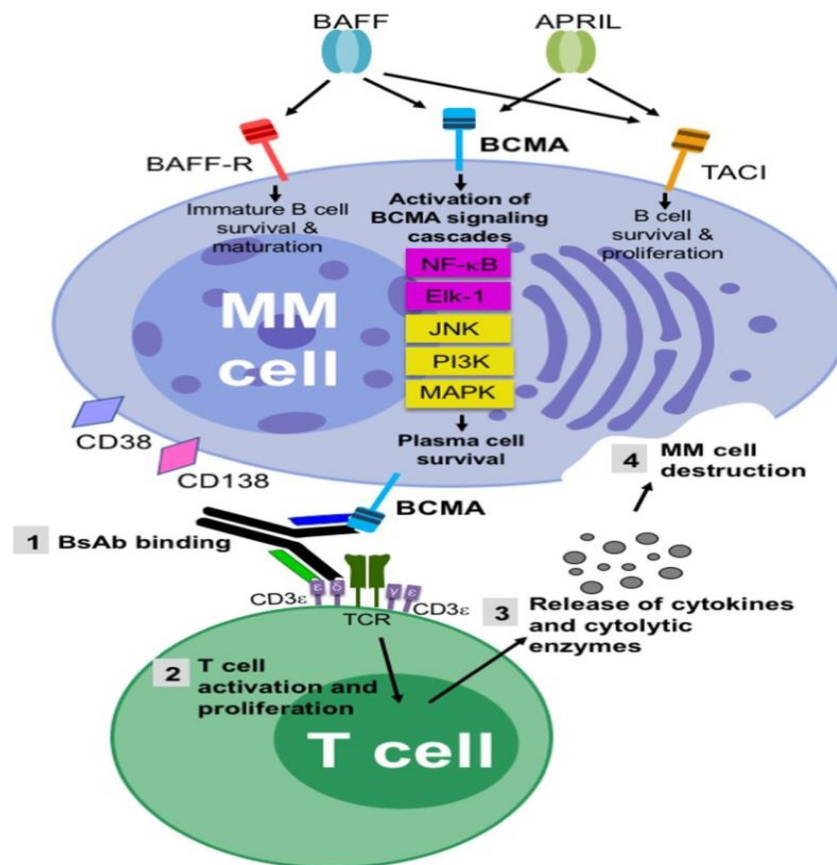


Figure 19 : Schéma des principales cibles tumorales et du mécanisme d'action des anticorps bi-spécifiques (BiTE) dans le myélome multiple.

L'aspect supérieur de la figure met en évidence l'importance de l'axe BCMA / BAFF / APRIL et les voies de signalisation BCMA associées pour la survie des plasmocytes malins. L'aspect inférieur de la figure fournit un schéma de la façon dont les BiTE induisent une mort efficace des cellules MM dirigées vers les cellules T. La cellule AT redirigeant les anticorps BiTE se lie à BCMA sur une cellule MM et CD3ε sur une cellule T, couplant ces deux cellules. Les cellules NK redirigeant les anticorps BiTE se lient au CD16A plutôt qu'au CD3ε. Les cibles alternatives de BiTE sur les cellules MM comprennent CD38, CD138, FcLR5, CD19, CD319, GPRC5D et NY-ESO-1. La réticulation TCR-CD3ε conduit à l'activation et à la prolifération des CD4 + et CD8 + Cellules T. Les cytokines (c.-à-d. IFN-g, IL-2, IL-6, TNF-a) et les enzymes cytolytiques (c.-à-d. Granzyme B et perforine) sont libérées, entraînant la mort des cellules MM. [118]

6.3. Inhibition des points de contrôle immunitaire

Les points de contrôle immunitaires ont évolué pour protéger les organismes contre l'auto-immunité à médiation cellulaire. Les tumeurs malignes ont exploité ces voies pour échapper aux lymphocytes T, c'est pourquoi la fuite de la surveillance immunitaire est reconnue comme une caractéristique du cancer. La voie de signalisation PD-1/PD-L1 est une voie de contrôle majeure de la réponse immunitaire. PD-1 (Programmed cell Death 1) est une protéine régulatrice exprimée à la surface des lymphocytes T ; elle est activée par son ligand PD-L1, exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. L'interaction de PD-1 avec son ligand entraîne l'inhibition de la cytotoxicité induite par les lymphocytes T [106].

La thérapie par inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut bloquer les points de contrôle inhibiteurs et rétablir la fonction du système immunitaire.

Aujourd'hui, deux anticorps anti-PD1, le Pembrolizumab, anticorps IgG4 humanisé, et le Nivolumab, anticorps IgG4 complètement humain, (ont l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique, du cancer du poumon, du lymphome de Hodgkin...) ont été étudiés dans le cas de MM [119] ; La monothérapie par le Nivolumab, n'a prouvé aucune activité clinique. Cependant, des études portant sur la combinaison du Pembrolizumab avec le Lénalidomide ou le Pomalidomide ont montré une activité synergique. Toutefois, toutes ces études sont actuellement suspendues en raison d'un nombre accru de décès.

Sur la base des études précliniques montrant une synergie entre les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et les anticorps ciblant les antigènes de surface des cellules myélomateuses, des essais cliniques évaluant les inhibiteurs de PD1/PD-L1 avec d'autres agents anti-MM, tels que le Daratumumab, sont toutefois en cours [104].

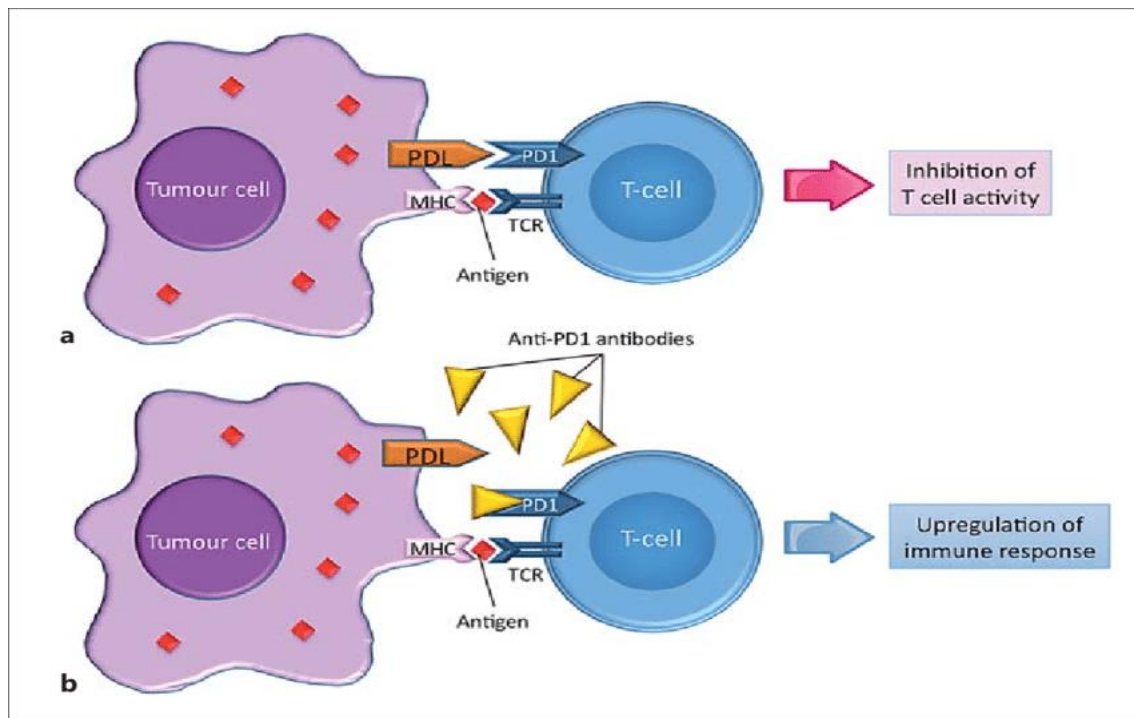


Figure 20 : Mécanisme d'action des inhibition des points de contrôle immunitaire [120]

6.4. Le conjugué anticorps-médicaments

Le conjugué anticorps-médicament (ADC) est un AcM recombinant conjugué à une cytotoxine à petite molécule. L'ADC cible les antigènes sur les cellules myélomateuses et délivre l'agent cytotoxique directement aux cellules myélomateuses après liaison à l'antigène cible [121].

Quelques ADC ciblant différents antigènes du myélome ont été développés.

Le Belantamab mafodotin (GSK2857916), ciblant la BCMA.

L'Indatuximab ravtansine (BT062), un AcM anti-CD138 conjugué au médicament maytansinoïde 4 (DM4), un dérivé cytotoxique de la maytansinoïde.

Le Lorvotuzumab mertansine est un AcM anti-CD56 humanisé conjugué au médicament maytansinoïde 1 (DM1), un autre dérivé cytotoxique du maytansinoïde

sont également à l'étude dans des essais cliniques de phase précoce [106].

6.5. Thérapie cellulaire adoptive

Les cellules T CAR sont des cellules T génétiquement modifiées qui expriment un récepteur d'antigène chimérique (CAR). Comme les cellules T CAR sont générées à partir de lymphocytes T autologues prélevées sur des patients par leucaphérèse, elles représentent un concept de thérapie individualisé. Comme les AcM, les CAR sont dirigés contre des antigènes spécifiques de surface cellulaire, qui devraient idéalement être exprimés uniquement sur des cellules cibles (tumeurs) et non sur des tissus sains, afin de limiter la toxicité. Contrairement aux AcMs, les cellules T CAR sont non seulement capables de tuer les cellules cibles mais peuvent également induire une réponse immunitaire de longue durée contre l'antigène cible en raison de leur persistance in vivo, aidée par une lymphodéplétion préalable par chimiothérapie et radiothérapie pour créer une niche de cellules T CAR [122].

Les CAR ne sont pas limités par HLA, donc les patients de tout type HLA peuvent être traités avec des cellules CAR-T; c'est un avantage des cellules CAR-T par rapport aux cellules T conçues pour exprimer des TCR restreints par HLA [106].

L'utilisation des cellules T CAR dans le traitement de la MM est actuellement limitée à quelques antigènes et à des essais cliniques de phase précoce. L'antigène de maturation des cellules B (BCMA) est particulièrement adapté comme cible des cellules T CAR dans le MM, car il est spécifiquement exprimé sur les cellules de la lignée B, y compris les plasmocytes et les cellules de myélomateuses. Les cellules T CAR qui ciblent le BCMA sont actuellement étudiées dans le cadre d'essais cliniques de phase I, et les résultats préliminaires obtenus dans le cas des MM en rechute / réfractaires en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité sont prometteurs [122].

En outre, de nouvelles CAR ciblant d'autres antigènes plasmocytaires, dont CD38, CD44v6 et SLAMF7, sont en cours de développement [121].

6.6. Cellules NK pour l'immunothérapie basée sur le récepteur d'antigène chimérique en myélome multiple

Au-delà de l'approche des cellules CAR T, des études récentes ont visé à concevoir des cellules NK à l'aide de la technologie CAR, afin d'augmenter leur réactivité et leur spécificité de reconnaissance vis-à-vis des cellules myélomateuses [122].

6.7. Vaccination des cellules dendritiques

L'objectif principal des stratégies de vaccination des cellules dendritiques (CD) est l'induction ou la stimulation *in vivo* d'une immunité à médiation cellulaire spécifique contre les cellules cancéreuses de manière antigénique, de sorte que les patients non seulement obtiennent un effet antitumoral, mais développent également une protection à long terme contre une éventuelle rechute de la maladie. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles capables de stimuler efficacement les LT naïfs pour qu'ils développent une réponse antitumorale [123]. L'immunothérapie à base de CD a été étudiée dans un large éventail de tumeurs malignes et s'est révélée sûre [124].

Dans la MM, différentes stratégies ont été étudiées, notamment les cellules dendritiques autologues pulsées avec un idiotype et les cellules dendritiques autologues chargées d'ARNm d'antigène associé au myélome (MAGE3, BCMA...), mais les réponses cliniques ont été décevantes. [125]

Une nouvelle approche de vaccination consiste à fusionner les cellules myélomateuses du patient avec des CD autologues pour exploiter la capacité des CD à présenter plusieurs antigènes tumoraux, cette approche a permis le développement de LT autologues bien tolérées et spécifiques au MM; et des études évaluant l'efficacité du vaccin DC / cellules myélomateuses en présence d'IMiD après autogreffe du CSP sont en cours [105, 126].

Par conséquent, les avantages et les inconvénients des différentes approches immunothérapeutiques doivent être soigneusement examinés en fonction de facteurs tels que le coût, l'efficacité à court et à long terme, les toxicités à court et à long terme, l'état du système immunitaire du patient et les facteurs de maladie du patient (par ex, risque élevé par rapport au risque standard). La possibilité d'utiliser ces approches en séquence ou en combinaisons devrait également être étudiée [106].

7. Inhibiteurs des histones désacétylases (iHDAC)

L'épigénétique est définie comme l'altération de l'expression des gènes sans impact direct sur la séquence génétique. Il existe deux principales modifications épigénétiques qui entraînent des processus oncologiques : la méthylation de l'ADN et la modification des

histones. Les histones sont le principal composant protéique de la chromatine qui, une fois complexées à l'ADN, forment des nucléosomes. Les extrémités terminales des acides aminés des histones sont sujettes à modification via une variété de changements épigénétiques, y compris l'acétylation, la phosphorylation, et l'ubiquitylation. L'expression des gènes via les histones est régulée par la fonctionnalité opposée des histones acétyl transférases et des histones désacétylases (HDAC). Cela se produit par l'addition ou l'élimination de groupes acétyle au niveau du résidu lysine terminal de l'histone. L'acétylation de l'extrémité entraîne la neutralisation de la charge électrostatique, créant un état ouvert et détendu de la chromatine (chromatine transcriptionnellement active). En revanche, la désacétylation donne une forme condensée de chromatine, qui limite la liaison des facteurs de transcription, réduisant ainsi au silence les aspects importants du développement et de la survie des cellules cancéreuses [127], [128].

Les inhibiteurs des histones désacétylases (HDACi) se lient aux domaines catalytiques des HDAC, en réduisant leur activité, ce qui à son tour inhibe la survie et la prolifération des cellules myélomateuses. La plupart des HDACi arrêtent le cycle cellulaire à la phase G1-M et induisent l'apoptose en stimulant la régulation de nombreuses protéines proapoptotiques et en réduisant la régulation des protéines antiapoptotiques telles que Bcl-2 [129].

7.1. Panobinostat

a. Indication

Le Panobinostat a obtenu son AMM en 2015 en association avec le et la Dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de MM en rechute et / ou réfractaire ayant reçu au moins deux schémas antérieurs, y compris le Bortézomib et un agent immunomodulateur [130].

b. Mécanisme action

Le Panobinostat est un puissant inhibiteur d'histone désacétylases (HDAC) qui exerce une activité contre toutes les histone désacétylases (pan HDAC) de classe I, II et IV (y compris l'HDAC-6, qui est un élément clé de la voie agressive) [127]. L'inhibition de l'activité des HDAC entraîne une augmentation de l'acétylation des histones, une activation

transcriptionnelle, et une accumulation de protéines polyubiquitinées, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules myélomateuses [131].

7.2. Vorinostat

Un autre HDACi bien étudié est le Vorinostat, qui a été testé pour le traitement des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires en association avec d'autres agents. Jusqu'à présent, les résultats les plus encourageants ont été obtenus en associant le Vorinostat au et au Lénalidomide [48].

7.3. Inhibiteurs des histones désacétylases en association

Les HDACi ont été testés en combinaison avec une variété d'agents pour le MM, mais les effets les plus synergiques sont observés avec le Bortézomib. Cette combinaison entraîne une double inhibition des voies de dégradation des protéines protéasomiques et agressives. Ce qui en fait d'elle une stratégie thérapeutique prometteuse qui peut surmonter la résistance aux médicaments. De plus, le traitement des cellules MM avec le Vorinostat ou le Panobinostat augmente leur sensibilité aux agents endommageant l'ADN, comme la Doxorubicine ou le Melphalan et aux IMiD [132].

Il existe donc une synergie entre les HDACi et différents traitements conventionnels du myélome [133].

7.4. Inhibiteurs sélectifs des HDAC

Un défi résultant de l'inhibition pan HDAC est le manque de spécificité et les effets secondaires observés qui conduisent souvent à l'arrêt du traitement. Pour cette raison, des inhibiteurs sélectifs des HDAC sont actuellement à l'étude. En particulier, l'inhibiteur de HDAC6 le Rocilinostat [51].

8. EZH2 comme cible pour le traitement du Myélome Multiple

EZH2, la sous-unité catalytique du complexe répresseur Polycomb PRC2, joue un rôle fondamental dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le développement et les processus de différenciation cellulaire, notamment via la catalyse de la triméthylation de la

lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3). EZH2 participe notamment à la régulation de la différenciation des cellules B après activation par un antigène. Cette enzyme a été retrouvée dérégulée dans de nombreux cancers dont le MM.

EZH2 est significativement surexprimé dans les cellules tumorales au cours de MGUS et de MM par rapport aux plasmocytes normaux, en association avec la perte d'expression des gènes cibles de H3K27me3. De plus, EZH2 est également plus fortement exprimé chez les patients de mauvais pronostic [134].

L'EZH2 peut fonctionner comme un oncogène dans le MM en réprimant les gènes suppresseurs de tumeurs qui contrôlent l'apoptose, le contrôle du cycle cellulaire et les propriétés d'adhésion. Ces résultats ont soulevé la possibilité que les inhibiteurs de EZH2 pourraient être une modalité thérapeutique utile dans le MM seul ou en combinaison avec d'autres agents ciblés dans le MM [135]. Actuellement, Le Tazémétostat, un inhibiteur oral de l'EZH1 et 2 est en cours d'évaluation préclinique dans les tumeurs malignes hématologiques [51].

9. Inhibiteur sélectif de XPO1

L'Exportine 1 (XPO1) est le transporteur responsable de l'exportation de la majorité des protéines nucléaire, y compris presque toutes les protéines suppresseurs de tumeurs et plusieurs oncoprotéines. Dans MM, XPO1 est surexprimé, ce qui entraîne un transport accru des protéines suppresseurs de tumeurs hors du noyau et permet aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire et à la régulation du cycle cellulaire [136].

Le Sélinexor est le premier inhibiteur sélectif de l'exportine 1 de sa catégorie. En inhibant la XPO1, le Sélinexor force l'accumulation et l'activation de protéines suppresseurs de tumeur dans le noyau, et empêche la traduction des ARNm des oncoprotéines. Cela conduit à une induction sélective de l'apoptose dans les cellules malignes, en épargnant les cellules normales. Ainsi, le Sélinexor apparaît comme un traitement prometteur pour les patients atteints de MM réfractaires à toutes les classes de médicaments mentionnées précédemment [48].

Une étude de phase I, a évalué le Sélinexor seul ou en combinaison avec de la Dexaméthasone à faible dose et a montré une large activité et une réponse prometteuse dans le MM en rechute et réfractaire [137].

L'association de Sélinexor avec Bortézomib / Dexaméthasone, Sélinexor plus Lénalidomide / Dexaméthasone et Sélinexor plus Daratumumab / Dexaméthasone est en cours d'évaluation [138].

10. Inhibiteur sélectif de BCL2

BCL2 B-cell lymphoma 2 (lymphome à cellules B) est une protéine qui joue un rôle central dans la régulation de la mort cellulaire programmée via la voie d'apoptose intrinsèque[139].

Vénétoclax est une petite molécule inhibant de manière sélective BCL2, induisant ainsi l'apoptose. Ce traitement a été récemment approuvé par la FDA dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. In vitro, certaines lignées de plasmocytes présentent des taux élevés d'expression de BCL2, justifiant son intérêt dans le MM. en monothérapie, le Vénétoclax induit des taux de réponse de l'ordre de 40%, particulièrement chez les patients avec la translocation t(11 ;14). En association avec le Bortézomib et la Dexaméthasone, il permet d'observer des taux de réponse globale de l'ordre de 68%, taux allant jusque 94% chez les patients non réfractaires au [139, 140].

II. Différentes stratégies thérapeutiques

1. Quels patients traiter ?

Actuellement, seul le MM (tel que défini dans le tableau I) justifie la mise en route rapide, parfois urgente, d'un traitement. Malgré la validité des critères, il reste toutefois de rares patients pour lesquels le recours immédiat au traitement peut se discuter ; c'est le cas, par exemple, de patients asymptomatiques avec une plasmocytose médullaire supérieure à 10 % (mais inférieure à 60 %) et une IRM douteuse ou un ratio de chaînes légères marginalement supérieur à 100, patients pour lesquels un nouveau contrôle pourra être souhaité, sous couvert d'une surveillance attentive. En pratique courante, les autres patients, atteints de MM

asymptomatique (tel que défini dans le tableau I), font l'objet d'une surveillance clinique et biologique, sans être mis sous traitement. Il faut cependant noter que certains de ces patients sont aujourd'hui inclus dans des essais cliniques évaluant le bénéfice d'une intervention thérapeutique précoce, ce qui pourrait conduire dans le futur à un élargissement de la population à traiter. Les MGUS ne font bien évidemment l'objet que d'une simple surveillance [141].

2. Approche recommandée pour la thérapie initiale

Le but de la thérapie initiale est de contrôler rapidement le processus néoplasique et d'empêcher la survenue de complications.

Dans le cadre du traitement du MM nouvellement diagnostiqué, le paradigme actuel est divisé en trois phases : l'induction, la consolidation et le maintien. L'approche de chaque phase de la thérapie est individualisée en fonction des caractéristiques de la maladie, de l'âge, des comorbidités et des préférences personnelles [142].

Les médicaments essentiels sont prescrits aux patients jeunes et âgés, en variant les associations et posologies et les schémas thérapeutiques les plus couramment utilisés sont répertoriés dans le (tableau VIII). La différence principale entre le traitement des patients de moins et plus de 70 ans est en fait le recours, chez les patients plus jeunes et en bon état général, au traitement intensif avec autogreffe de CSP, intégré dans une première ligne de traitement cohérente à plusieurs phases [143].

Tableau VIII : Schémas thérapeutiques majeurs dans le myélome multiple [56]

Régime	Calendrier de dosage habituel *
Thalidomide-Dexaméthasone (Td) **	Thalidomide 200 mg par voie orale les jours 1–28 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 Répétée toutes les 4 semaines
Lénalidomide-Dexaméthasone (Rd)	Lénalidomide 25 mg par voie orale les jours 1-21 tous les 28 jours Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 tous les 28 jours Répété toutes les 4 semaines
Pomalidomide-Dexaméthasone (Pom / Dex)	Pomalidomide 4 mg les jours 1 à 21 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 Répété toutes les 4 semaines
Bortézomib-Melphalan-Prednisone (VMP) **	Bortézomib 1,3 mg / m ² par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15, 22 Melphalan 9 mg / m ² par voie orale les jours 1 à 4 Prednisone 60 mg / m ² par voie orale les jours 1 à 4 Répétée tous les 35 jours
Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone (VTd) **	Bortézomib 1,3 mg / m ² par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15, 22 Thalidomide 100–200 mg par voie orale les jours 1–21 Dexaméthasone 20 mg par voie orale le jour et le lendemain du (ou 40 mg les jours 1, 8, 15, 22) Répété toutes les 4 semaines × 4 cycles comme traitement d'induction pré-transplantation
Bortézomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone ** (VCd ou CyBord)	Cyclophosphamide 300 mg / m ² par voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 Bortézomib 1,3 mg / m ² par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15, 22 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 Répétée tous les 4 semaines
Bortézomib-Lénalidomide-Dexaméthasone (VRd) **	Bortézomib 1,3 mg / m ² par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15 Lénalidomide 25 mg par voie orale les jours 1 à 14 Dexaméthasone 20 mg par voie orale le jour et le lendemain du (ou 40 mg les jours 1, 8, 15, 22) Répétée toutes les 3 semaines

Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (KCd)	Carfilzomib 20 mg / m² (jours 1 et 2 du cycle 1) et 27 mg / m² (doses suivantes) par voie intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 Cyclophosphamide 300 mg / m² par voie orale les jours 1, 8, 15 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 Répétée toutes les 4 semaines
Carfilzomib-Lénalidomide-Dexaméthasone (KRd)	Carfilzomib 20 mg / m² (jours 1 et 2 du cycle 1) et 27 mg / m² (doses subséquentes) par voie intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 Lénalidomide 25 mg par voie orale jours 1 à 21 Dexaméthasone 40 mg oral jours 1, 8, 15, 22 Répétée toutes les 4 semaines
Carfilzomib-Pomalidomide-Dexaméthasone (KPd)	Carfilzomib 20 mg / m² (jours 1 et 2 du cycle 1) et 27 mg / m² (cycles ultérieurs) par voie intraveineuse les jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 Pomalidomide 4 mg par voie orale les jours 1 à 21 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours les jours 1, 8, 15, 22 Répétée toutes les 4 semaines
Daratumumab-Lénalidomide-Dexaméthasone (DRd)	Daratumumab 16 mg / kg par voie intraveineuse hebdomadaire × 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 4 mois, puis une fois par mois Lénalidomide 25 mg jours oraux 1–21 Dexaméthasone 40 mg jours intraveineux 1, 8, 15, 22 (administré par voie orale les jours où le Daratumumab n'est pas administré) Lénalidomide-Dexaméthasone répété selon le schéma habituel toutes les 4 semaines
Daratumumab-Bortézomib-Dexaméthasone (DVd) **	Daratumumab 16 mg / kg par voie intraveineuse hebdomadaire × 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 4 mois, puis une fois par mois Bortézomib 1,3 mg / m² par voie sous-cutanée les jours 1, 8, 15, 22 Dexaméthasone 40 mg par voie intraveineuse jours 1, 8, 15, 22 (administré par voie orale les jours où le Daratumumab n'est pas administré) Bortézomib-Dexaméthasone répété selon le schéma habituel toutes les 4 semaines

Daratumumab-Pomalidomide-Dexaméthasone (DPd)	Daratumumab 16 mg / kg par voie intraveineuse hebdomadaire × 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 4 mois, puis une fois par mois Pomalidomide 4 mg par voie orale les jours 1 à 21 Dexaméthasone 40 mg par voie intraveineuse les jours 1, 8, 15, 22 (administré par voie orale les jours où le Daratumumab n'est pas administré) Répété toutes les 4 semaines
Élotuzumab-Lénalidomide-Dexaméthasone (ERd)	Élotuzumab 10 mg / kg par voie intraveineuse hebdomadaire × 8 semaines, puis toutes les 2 semaines Lénalidomide 25 mg les jours 1 à 21 Dexaméthasone selon les informations de prescription Lénalidomide-Dexaméthasone répété selon le schéma habituel toutes les 4 semaines
Ixazomib-Lénalidomide-Dexaméthasone (IRd)	Ixazomib 4 mg par voie orale les jours 1, 8, 15 Lénalidomide 25 mg par voie orale les jours 1–21 Dexaméthasone 40 mg par voie orale les jours 1, 8, 15, 22 Répétée toutes les 4 semaines
Panobinostat- Bortézomib **	Panobinostat 20 mg par voie orale trois fois par semaine × 2 semaines Bortézomib 1,3 mg / m ² sous-cutanés les jours 1, 8, 15 Répété toutes les 3 semaines

* Toutes les doses doivent être ajustées en fonction de l'état de performance, de la fonction rénale, de l'hémogramme et d'autres toxicités.

** Doses de Dexaméthasone et / ou de Bortézomib réduites sur la base de données montrant une toxicité moindre et une efficacité similaire à des doses réduites ; voie d'administration sous-cutanée du Bortézomib préférée sur la base de données montrant une toxicité plus faible et une efficacité similaire par rapport à l'administration intraveineuse, pour la dexaméthasone (d) ou lieu de (D) pour dire que la dose est réduite.

2.1. Traitement initial chez les patients éligibles à l'autogreffe de CSP

À l'heure actuelle, l'éligibilité à la transplantation est guidée par l'âge biologique, l'état des performances et les comorbidités. Le groupe de travail international sur le myélome a introduit un score de fragilité mais s'est principalement concentré sur les patients âgés. Un groupe allemand a récemment validé un indice de comorbidité du myélome révisé chez une grande série de patients atteints de MM comme un instrument de pronostic valable qui pourrait être considéré comme partie intégrante du développement d'une thérapie individualisée et adaptée au risque [144].

a. Induction

En règle générale, les patients sont traités par environ 3 à 4 cycles de thérapie d'induction avant la récolte des cellules souches. Après la récolte, les patients peuvent soit subir une autogreffe de CSP de première ligne, soit reprendre le traitement d'induction en retardant l'autogreffe jusqu'à la première rechute. [56] Le but de la thérapie d'induction est de réduire la charge du myélome, d'améliorer les symptômes et de réussir le recueil des cellules souches. Les patients candidats à une transplantation ne doivent pas recevoir d'induction prolongée (>4-6 cycles) afin de préserver les cellules souches [142].

Il existe de nombreuses options pour le traitement initial, et les schémas thérapeutiques les plus courants sont décrits ci-dessous. Ces régimes peuvent également être utilisés au moment de la rechute. En général, le régime à faible dose de Dexaméthasone (40 mg une fois par semaine) est préféré dans tous les régimes pour minimiser la toxicité. [56] De même, la neurotoxicité du Bortézomib peut être considérablement diminuée en administrant du Bortézomib une fois par semaine au lieu de deux fois par semaine, et en administrant le médicament par voie sous-cutanée au lieu de la voie intraveineuse [145].

L'association d'un inhibiteur de protéasome, un immunomodulateur, un corticoïde (souvent Bortézomib-Thalidomide /Lénalidomide-Dexaméthasone VTD/ VRD est maintenant le traitement standard car il est plus efficace que le classique triplet "VAD" (Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone).

Le remplacement du Thalidomide par le Lénalidomide dans le schéma VTD a été évalué dans le but d'augmenter l'efficacité et de réduire la toxicité. Si le Lénalidomide n'est pas disponible pour un traitement initial ou en présence d'une insuffisance rénale aiguë, d'autres schémas thérapeutiques contenant du Bortézomib tels que le Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone (VTd) ou le Bortézomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone (VCd) peuvent être utilisés à la place de VRd.

D'autres alternatives possibles :

Lénalidomide-Dexaméthasone à faible dose (Rd) Actuellement Rd est recommandé principalement pour les patients qui ne peuvent pas tolérer un régime de triplet en raison de l'âge avancé, du mauvais état de performance ou des comorbidités.

Carfilzomib-Lénalidomide-Dexaméthasone (KRd) est recommandé Chez les patients à haut risque.

Combinaisons multi-médicaments tels que VDT-PACE (Bortézomib, Dexaméthasone, Thalidomide, Cisplatine, Doxorubicine, Etoposide). Ces schémas sont particulièrement utiles chez les patients atteints d'une maladie agressive comme la leucémie plasmocytaire ou les plasmocytomes extramédullaires multiples [56].

Les combinaisons de quatre médicaments, telles que le Bortézomib, la Dexaméthasone, le Lénalidomide ou le Cyclophosphamide, n'ont montré aucun avantage significatif par rapport aux triplets. De plus ces régimes sont associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves. Cependant, avec l'introduction des AcMs, la porte s'est ouverte à l'utilisation de combinaisons de 4 médicaments ; la combinaison VTD plus le Daratumumab s'est révélée faisable dans une cohorte de 11 patients, et elle est testée dans un essai de phase 3 et comparée à la VTD seule. Le Panobinostat a également été ajouté à la VRD, et les résultats préliminaires suggèrent qu'il est sûr et efficace [144].

Pour tous les patients éligibles à l'autogreffe de CSP, les cellules souches doivent être collectées dans les 6 mois suivant le début du traitement, en particulier en cas d'exposition au Lénalidomide.

b. Mobilisation des cellules souches

La récolte directe de cellules souches de la moelle osseuse est rarement effectuée pour l'autogreffe, la mobilisation des cellules CD34+ depuis la moelle osseuse vers le sang périphérique étant le principal moyen de la collecte des CSP hématopoïétiques. L'approche du sang périphérique pour la mobilisation des cellules souches peut être réalisée avec l'utilisation du facteur de croissance seul (G-CSF) (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), du facteur de croissance en combinaison avec la chimiothérapie cytotoxique "chimiomobilisation" ou du facteur de croissance en combinaison avec le Plérixafor [146].

c. Recueil de cellules souches :

les cellules souches sont filtrées à partir du sang, plusieurs semaines avant la greffe, par cytophérèse Elles sont immédiatement congelées jusqu'au jour de la greffe [147].

Le nombre minimum de cellules souches du sang périphérique requis pour une autogreffe de CSP est de 2×10^6 cellules CD34 + / kg tandis que $3 \text{ à } 5 \times 10^6$ Les cellules CD34 + / kg sont idéales.

Une tentative de collecte de cellules souches pour au moins deux autogreffes devrait être envisagée chez tous les patients éligibles à l'autogreffe [146].

d. Intensification et autogreffe

Une fois que les cellules souches sont prélevées et conservées, le patient est prêt à recevoir un traitement d'intensification à base du Melphalan à hautes doses 140 à 200 mg/m², qui détruit non seulement les cellules cancéreuses mais aussi certaines cellules saines. L'aplasie iatrogène induite par le Melphalan est corrigée après la chimiothérapie par l'autogreffe de cellules souches recueillies préalablement.

La greffe : les cellules souches, une fois décongelées, sont injectées au patient par voie intraveineuse. Elles peuvent alors produire de nouvelles cellules saines en quelques semaines [147].

Chez certains patients présentant une maladie à haut risque et un bon état de performance, une deuxième greffe dans les 6 mois suivant la première doit être envisagée [146].

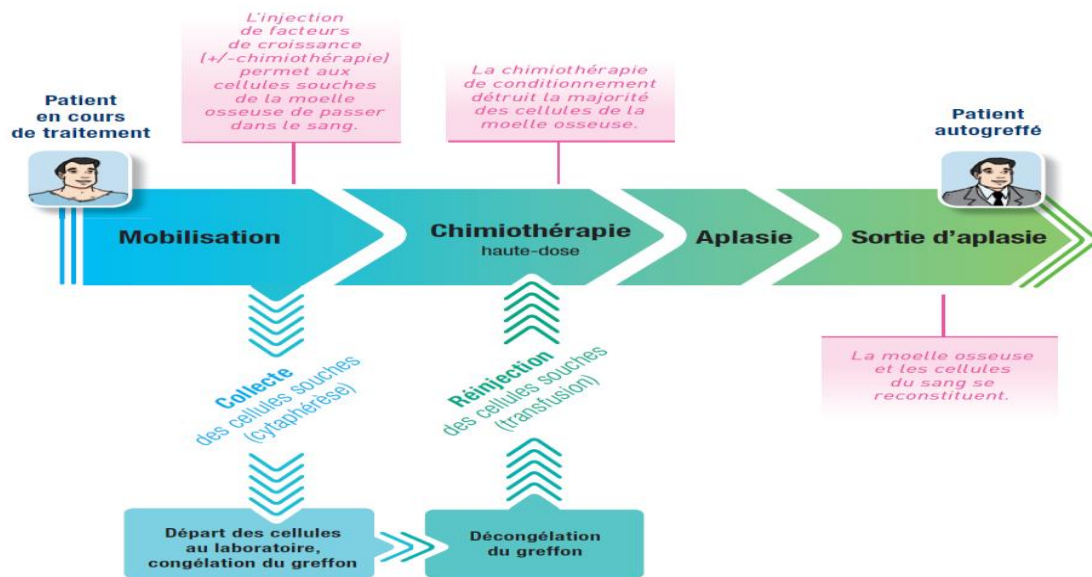


Figure 21 : Etapes de l'autogreffe de SCP [148].

Allogreffe de moelle osseuse

Ce n'est pas un traitement de première intention mais elle permet de guérir du MM. Cette technique de traitement est réservée aux patients de moins de 55 ans ayant un donneur HLA identique, elle est très lourde et n'est pas exempte de complications.

L'interféron alpha-2, utilisé en traitement d'entretien (à la dose de 3 millions 3 fois par semaine) après l'obtention d'un plateau par chimiothérapie, permettrait de prolonger la durée sans rechute [59].

e. Consolidation

La consolidation consiste en l'administration d'une thérapie de courte durée, généralement avec le même schéma donné lors de l'induction, avant de commencer l'entretien à long terme.

L'objectif d'un traitement de consolidation après une autogreffe de CSP est d'améliorer encore la réponse au traitement en augmentant la profondeur de la réponse obtenue après autogreffe [59].

f. Thérapie d'entretien

Un traitement d'entretien est indiqué après l'autogreffe de CSP. Un traitement d'entretien doit également être envisagé après l'achèvement de 8 à 12 cycles de traitement initial chez les patients traités non éligibles à l'autogreffe. Actuellement le Lénalidomide à la dose de 10 mg/J 21 sur 28 jours pendant 2 ans (26 cycles) est la norme de soins pour le traitement d'entretien pour la plupart des patients [56, 59]. mais il pourrait connaître des évolutions avec la possibilité dans le futur de prescrire l'Ixazomib, avant le recours probable dans les années à venir à des traitements combinés [42].

2.2. Traitement initial chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSP

Chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à l'autogreffe de CSP en raison de leur âge ou d'autres comorbidités, les principales options de traitement initial sont les mêmes que celles évoquées précédemment pour les patients éligibles à l'autogreffe de CSP. En général, le traitement est administré avec un schéma à base de Bortézomib pendant environ 8 à 12 cycles, suivi d'un traitement d'entretien. Bien que les schémas à base de Melphalan aient été largement testés chez ces patients, ils ne sont pas recommandés en raison des inquiétudes concernant les lésions des cellules souches et le syndrome myélodysplasique secondaire et la leucémie.

❖ Schémas thérapeutiques à base de Bortézomib.

–Bortézomib-Lénalidomide-Dexaméthasone

La VRd a montré un avantage en termes de survie par rapport à la Rd, et constitue le choix privilégié pour le traitement initial chez les patients qui ne sont pas candidats à l'autogreffe de CSP. La VRd est administrée pendant environ 8 à 12 cycles, suivis d'un traitement d'entretien. Les alternatives à la RVd comprennent la VCd et la VTd. Chez les patients chez qui le traitement initial par RV n'est pas possible, principalement pour des raisons logistiques (comme les problèmes d'observance dus à la nécessité d'une administration parentérale), l'Ixazomib peut être envisagé à la place du Bortézomib [46].

–Lénalidomide plus Dexaméthasone

Rd est une option pour le traitement des patients âgés atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et qui ne peuvent pas tolérer la thérapie par triplets en raison de leur âge avancé, de leur mauvais état de performance ou de comorbidités. Un essai communautaire de phase IIIB aux États-Unis qui a comparé trois régimes à base de Bortézomib (VD, VTD, VMP) dans une population assez âgée (âge médian de 73 ans) n'a montré aucun avantage pour les combinaisons triplets par rapport aux doublets. Ainsi, une intensité de traitement plus élevée ne se traduit pas nécessairement par une meilleure efficacité du traitement chez les personnes âgées [149].

La Dexaméthasone peut être commencée à 20 mg une fois par semaine, puis réduite autant que possible après les 4 à 6 premiers cycles, et peut-être arrêtée après la première année.

❖ Schémas thérapeutiques à base de Melphalan

Les schémas à base de Melphalan : le Bortézomib-Melphalan-Prednisone (VMP) et Le Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) étaient autrefois la norme de soins chez les patients non éligibles à l'autogreffe de CSP, ne sont plus envisagés que s'il y a des problèmes d'accès à la Lénalidomide. Même dans ces situations, les risques du Melphalan peuvent être réduits en utilisant le Cyclophosphamide à la place, et les études montrent que cette substitution n'altère pas l'efficacité. Ainsi, le régime à base de VCd peut être considéré comme une modification mineure du régime de VMP, dans lequel le Cyclophosphamide est utilisé comme agent alkylant à la place du Melphalan. Cette variation a l'avantage de ne pas affecter la mobilisation des cellules souches, et le dosage est plus prévisible [56, 144].

III. Prévention et gestion des complications liées au myélome multiple.

Dans le MM, il n'est pas toujours possible de distinguer si des complications surviennent à la suite d'un traitement médicamenteux, de la maladie elle-même ou d'une combinaison des deux. En outre, une combinaison de médicaments est généralement administrée. Les effets indésirables (EI) doivent donc être considérés dans le contexte de cette situation complexe. Néanmoins, il est essentiel de surveiller attentivement les patients concernant les effets secondaires possibles pour éviter les complications précoces qui peuvent compromettre les résultats thérapeutiques [75].

1. Maladie osseuse

1.1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse dotés de puissantes propriétés analgésiques. Ils permettent de réduire le risque de survenue d'événements osseux indésirables tels que l'hypercalcémie, les fractures pathologiques et les compressions médullaires. Suivant les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007, ils sont indiqués dans le MM symptomatique avec lésion lytique ou ostéopénie.

Parmi les molécules indiquées dans le MM :

- l'acide zolédronique Zometa®, (4 mg, sur une perfusion d'au moins 15 min, toutes les 3 à 4 semaines).
- l'acide pamidronique IV, 90mg toutes les 4 semaines, (90 mg, en perfusion de 2 à 4 h, toutes les 3 à 4 semaines).
- et l'acide clodronique per os.

Les posologies doivent être adaptées chez les patients atteints d'une IR.

Le traitement intraveineux doit être privilégié en cas d'hypercalcémie, de lésions osseuses multiples, ou de fractures pathologiques [11].

Actuellement, une telle prophylaxie est recommandée systématiquement pour tous les patients atteints de maladie osseuse myélomateuse ; elle peut améliorer la survie globale. Après 1 à 2 ans, la posologie peut être réduite à une fois tous les 3 mois chez les patients qui sont stables, afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, une complication du traitement à long terme par bisphosphonates [8].

L'utilisation de bisphosphonates peut induire les effets indésirables suivants :

- syndrome pseudo-grippal (pour les bisphosphonates IV) ;
- ostéonécrose des maxillaires (bilan et mise en état buccodentaires recommandés) ;
- complications gastro-intestinales (pour les bisphosphonates per os) ;
- hypocalcémie : elle ne nécessite habituellement pas de supplémentation [10].

En cas de traitement par bisphosphonates, il est important de s'assurer de l'absence de carence en vitamine D qu'il convient alors de compenser.

1.2. Dénosumab

À côté des bisphosphonates, le, anti-RANK ligand, a montré des résultats encourageants dans la prévention des événements osseux du myélome avec des résultats identiques, voire meilleurs que ceux du zolédronate [11].

1.3. Radiothérapie

La radiothérapie est principalement utilisée dans les cas de plasmocytome solitaire, de compression symptomatique de la moelle épinière, de lésions lytiques extrêmement douloureuses et pour la prévention des fractures pathologiques. Pour les lésions ostéolytiques douloureuses, une dose de 3 000 cGy en 10 à 15 fractions est généralement adéquate. La radiothérapie peut entraîner des retards dans l'application de thérapies systémiques anti-myélome avec des médicaments radiosensibilisants, tels que l'anthracyclines et les inhibiteurs du protéasome.

1.4. Chirurgie

L'administration de nouveaux schémas anti-myélome très efficaces a réduit le besoin de chirurgie au cours de la dernière décennie. Actuellement, la chirurgie devrait être utilisée dans les cas suivants : i) pour réparer les fractures pathologiques des os longs ; ii) prévenir et restaurer le squelette axial en cas de fractures vertébrales instables ; et iii) pour la compression de la moelle épinière avec des fragments osseux dans la voie vertébrale (grade 2C) [150].

2. Anémie

Des agents stimulant l'érythropoïèse, à base d'EPO humaine recombinante, peuvent être prescrits lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dl chez un patient symptomatique. En dessous de 9 g/dl, la transfusion de culots érythrocytaires est discutée.

L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine aux alentours de 12 g/dl ; le traitement doit être interrompu en cas de taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl.

Si le patient n'est pas répondeur au traitement après 8 semaines, il convient d'arrêter la prise d'EPO.

L'EPO s'injecte en sous-cutané ; les modalités varient en fonction des spécialités. Il faut s'assurer au préalable et pendant toute la durée du traitement que le patient ait des réserves en fer suffisantes. Il s'agit d'un traitement bien toléré [11].

3. Insuffisance rénale

La prise en compte du risque d'insuffisance rénale : elle doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation abondante (2 L par jour), au mieux alcaline et le traitement des épisodes de déshydratation. Il faut s'abstenir le plus possible de la prescription de drogues néphrotoxiques, prévenir et traiter les épisodes d'hypercalcémie et les infections urinaires. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est contre-indiquée. L'injection de produits de contraste iodés expose au risque d'insuffisance rénale. De rares patients devront avoir recours à l'épuration extrarénale [14].

4. Complications thromboemboliques

Le myélome lui-même, les thérapies antimyélocome, la présence d'infections, les antécédents de thromboembolie veineuse, l'immobilité, l'obésité, les comorbidités, la déshydratation et l'insuffisance rénale sont tous des facteurs importants pour le développement de la TEV.

Les événements thromboemboliques surviennent plus fréquemment au cours de la phase initiale du traitement et moins fréquemment lors d'épisodes de maladie bien contrôlée, en rémission ou en rechute. Les polychimiothérapies, les anthracyclines, les IMiD seuls et en particulier en association avec la Dexaméthasone et d'autres médicaments, comme le Carfilzomib, l'EPO ou la Doxorubicine, sont associés à un risque accru d'événements thromboemboliques.

Le choix de la thromboprophylaxie dépend de la nature des traitements associés mais aussi des caractéristiques du patient (antécédents thromboemboliques, obésité, infection, immobilisation, chirurgie, troubles de coagulation...). Les patients présentant un seul facteur de risque de thromboembolie spécifique au patient doivent recevoir une thromboprophylaxie avec de l'aspirine à une dose de 81–325 mg, tandis que ceux présentant deux facteurs de risque spécifiques au patient ou un seul traitement doivent être traités soit avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou de la warfarine.

Cependant, il n'y a actuellement aucune preuve solide sur la durée optimale de la thromboprophylaxie. Si un patient présente des complications thromboemboliques, le traitement anti-myélome peut être temporairement interrompu et le traitement anticoagulant peut commencer avec la warfarine à dose ajustée ou l'HBPM, et une surveillance appropriée doit être appliquée [15, 75].

5. Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique est une complication importante du MM qui peut être causée par la maladie elle-même ou par certaines thérapies, dont les IMiD, certains IP et HDACi. Une évaluation clinique approfondie a montré que jusqu'à 20% des patients atteints de MM ont une NP au diagnostic et jusqu'à 75% peuvent présenter une NP émergente pendant

le traitement. La NP associée au MM est principalement sensorielle ou sensorimotrice, et les symptômes sont principalement symétriques, y compris la paresthésie, l'engourdissement, la sensation de brûlure et la faiblesse, souvent avec une intensité modérée, mais rarement avec un pouvoir menaçant pronostic vital. Les symptômes de NP induits par le traitement sont généralement symétriques et distaux avec quelques différences entre les thérapies. La NP du Thalidomide est irréversible, dépendante de la dose, de la durée du traitement et souvent permanente, avec un risque plus élevé chez les patients présentant une NP préexistante. La NP induite par le Bortézomib est liée à la dose, au calendrier et au mode d'administration et est principalement réversible. Les symptômes de la NP induite par le Bortézomib peuvent commencer de manière distale et évoluer de façon proximale.

Tous les patients atteints de MM avec des médicaments neurotoxiques potentiels doivent être systématiquement et cliniquement évalués pour les signes de PN avant de suivre un traitement; il est conseillé de classer la NP avec des outils validés, tels que le score total de neuropathie [150].

La réduction de la dose est recommandée chez les patients atteints de NP induite par le Thalidomide de grade 1 sans perte de fonction, réduction de la dose ou interruption du traitement chez les patients de grade 2, interférant avec la fonction mais pas avec les activités de la vie quotidienne, et arrêt du traitement chez les patients atteints de NP de grade 3 ou 4. Les recommandations incluent une surveillance des patients à un intervalle mensuel pendant les 3 premiers mois de traitement afin de détecter les premiers signes de NP et de continuer une surveillance régulière pendant toute la durée du traitement [75].

La réduction de la PN induite par le Bortézomib peut être obtenue par :

- a) une modification rapide de la dose ($1,3 \rightarrow 1,0 \rightarrow 0,7 \text{ mg / m}^2$) ;
- b) une fois par semaine au lieu d'une application deux fois par semaine ; et
- c) l'administration sous-cutanée plutôt que intraveineuse[150].

Le traitement des symptômes de la NP et de la douleur neuropathique reste insatisfaisant et comprend des antalgiques, anticonvulsivants (Gabapentine et Pergabaline) et des antidépresseurs [75].

6. Prophylaxie et traitement des infections

Le myélome est associé à une augmentation du taux d'infections, qui est la principale cause de décès chez les patients atteints de myélome.

La sensibilité accrue des patients aux infections résulte du myélome lui-même, des thérapies et/ou des conditions liées à l'âge et à certaines maladies. L'immunodéficience innée liée au myélome implique diverses parties du système immunitaire et comprend le dysfonctionnement des lymphocytes B et T, cellules dendritiques, et des cellules NK. Le myélome et les dysfonctionnements d'organes associés au traitement, tels que l'insuffisance rénale et/ou pulmonaire, les lésions de la muqueuse digestive et l'atteinte de plusieurs organes par une maladie de dépôt associée au myélome augmentent également le risque d'infections. Enfin, le MM touche les patients plus âgés qui souffrent fréquemment de fragilité liée à l'âge, d'affections gériatriques et de dysfonctionnements physiques les rendant plus sensibles aux infections.

Les IMiDs, les IP, la Dexaméthasone à haute dose ou la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches autologues sont les principales thérapies associées à un risque élevé d'infection.

- Les patients doivent être vaccinés contre plusieurs agents pathogènes. Les plus importants sont le virus de la grippe, les pneumocoques et *Haemophilus influenzae*.
- Les patients doivent être testés pour l'hépatite A et B, en cas de résultats négatifs, la vaccination est recommandée.
- Les infections bactériennes nécessitent des mesures immédiates et appropriées. Une prophylaxie antibiotique avec du Triméthoprim-Sulfaméthoxazole, de l'Amoxicilline ou une quinolone doit être envisagée.
- Les patients à haut risque peuvent avoir d'autres mesures telles qu'une prophylaxie contre l'herpès et zona (l'Aciclovir ou le Valaciclovir), une vaccination anti-méningococcique...
- Les vaccins vivants doivent être évités.

- Il n'est pas de pratique courante de prévenir les complications infectieuses par la perfusion d'Ig polyvalentes sauf si hypogammaglobulinémie profonde, inférieure à 3 g/l avec soit des infections fréquentes soit sévères [75, 150].

7. Réactions cutanées sévères

La surveillance des patients pour les réactions cutanées sévères est recommandée chez les patients recevant du Thalidomide, du Lénalidomide, du Pomalidomide ou de l'Ixazomib. Pour les éruptions cutanées limitées et localisées, les antihistaminiques ou les stéroïdes topiques sont recommandés. En cas d'éruption cutanée légère mais étendue, une courte cure de Prednisone à faible dose doit être envisagée. Chez les patients présentant une éruption cutanée de grade 2 ou 3, le traitement doit être interrompu ou interrompu et rétabli en cas de résolution complète. Des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Steven – Johnson ou même une nécrolyse cutanée toxique ont rarement été rapportées. Dans ces cas graves, le traitement doit être arrêté définitivement. [75]

8. Réactions liées à la perfusion

Les deux anticorps monoclonaux approuvés, l'élotuzumab et le daratumumab, sont d'isotype IgG1 κ , le premier étant humanisé et le second étant entièrement humain. Malgré leur similitude avec les IgG humaines, le traitement avec ces anticorps peut entraîner des réactions de perfusion [75] qui peuvent être survenir dès le début et jusqu'à 48 heures après la fin de l'injection. La majorité des réactions surviennent lors de la première perfusion. Elles se traduisent le plus souvent par une congestion nasale, une toux, des frissons, une irritation de la gorge, des nausées et/ou des vomissements. Dyspnée, hyper- tension artérielle, oedème laryngé, hypoxie, bronchospasme et oedème pulmonaire sont les symptômes graves ayant été décrits.[111]

Pour les deux médicaments, des mesures prophylactiques sont recommandées. 45 à 90 minutes avant le début de la perfusion d'élotuzumab, dexaméthasone (8 mg, IV), diphenhydramine (25–50 mg par voie orale ou IV) ou équivalent, ranitidine (50 mg IV ou 150 mg par voie orale) ou équivalent, et paracétamol (1 g par voie orale) doit être administré. Un schéma similaire doit être utilisé ~ 1 h avant la perfusion de daratumumab, composé de 100

mg de méthylprednisolone IV ou équivalent (peut être réduit à 60 mg par la suite), du paracétamol oral, d'un antihistaminique oral ou IV (diphenhydramine 25– 50 mg) ou équivalent. Tous les patients doivent recevoir un traitement post-perfusion avec 20 mg de méthylprednisolone ou équivalent pendant chacun des 2 jours suivant la perfusion [75].

9. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) sont un des effets indésirables les plus redoutés par les patients qui débutent un traitement anticancéreux. D'une part, le mauvais contrôle des NVCi a un impact majeur sur la qualité de vie, sur les activités quotidiennes et professionnelles, et sur la vie sociale et relationnelle [151]. D'autre part, ils peuvent aussi être responsables de complications métaboliques graves : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale chronique, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition. Enfin, les NVCi insuffisamment pris en charge pourraient être responsables d'une baisse de la dose-intensité des traitements spécifiques, ce qui potentiellement pourrait impacter la survie.

9.1. Prise en charge des NVCi

La prise en charge des NVCi est surtout axée sur la prophylaxie.

Il existe deux types de prophylaxies, primaire et secondaire :

La prophylaxie primaire est définie comme étant le traitement préventif à mettre en œuvre dès le premier cycle de traitement anticancéreux (cycle 1). L'intérêt de ce traitement optimal est bien entendu de prévenir l'apparition des NVCi lors du premier cycle, mais aussi de limiter le risque de NV anticipés lors des cycles ultérieurs ;

La prophylaxie secondaire est définie comme étant le traitement préventif à mettre en œuvre suite à la survenue de NVCi lors d'un précédent cycle de traitement, et ce, malgré une prophylaxie primaire bien conduite.

Les moyens à disposition pour ces prophylaxies sont de plusieurs ordres : traitements médicamenteux conventionnels, thérapies complémentaires et conseils hygiéno-diététiques à donner aux patients. En cas d'échec de la prophylaxie (NVCi résistantes et/ou réfractaires), une batterie de traitements de secours peut être mise en œuvre [152].

9.1.1. Traitements médicamenteux conventionnels

a. Antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (anti-D2)

Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (antiD2) ont été longtemps les seuls antiémétiques dans la prévention des NVCI. Leur index thérapeutique est aujourd'hui considéré comme faible. Ils sont principalement utilisés en prophylaxie secondaire ou comme traitement de secours. Les molécules disponibles sont : le Métopimazine et le Métoclopramide. La posologie habituelle est de 5 à 10 mg 3 fois par jour. Les effets indésirables sont principalement centraux avec sédation, insomnie et troubles extrapyramidaux. À noter que la Dompéridone est à éviter en première intention car il n'y a pas de données dans la littérature sur son utilisation en cancérologie.

b. Antagonistes des récepteurs à la neurokinine de type 1 (anti-NK1)

Les antagonistes des récepteurs à la neurokinine de type 1 (antiNK1) sont les antiémétiques les plus récents. Le chef de file (l'Aprépitant) a été mis sur le marché dans les années 2000. Ils doivent être administrés en association avec un sétron et un corticoïde. Ils sont bien tolérés (moins de 10 % de toxicité de grade 1–2). Les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées, la constipation, la diarrhée et la fatigue. L'Aprépitant est administré per os à la dose de 125 mg avant le début du cycle de traitement anticancéreux (J1) et à la dose de 80 mg les deux jours suivants (J2 et 3) [152, 153].

c. Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (=sétrons)

Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine (5-hydroxytryptamine) de type 3 (anti-5-HT3) ou « sétrons » sont apparus au cours des années 1990. Ils sont largement utilisés dans la prophylaxie des NVCI, principalement dans la prophylaxie des NVCI aigus. Les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, les céphalées, les sensations vertigineuses, l'élévation transitoire et asymptomatique des transaminases. Ils sont à éviter en cas de QT long congénital, car il y a un risque de torsade de pointe. À cause de ce risque, un ECG est conseillé avant une première utilisation de sétron.

Le Granisétron 3 mg par jour ;

L'Ondansétron est disponible sous plusieurs formes. Sa posologie chez l'adulte est de 8 mg 1 fois par jour en IV avec une dose maximum en bolus de 16 mg, et de 8 mg 2 fois par jour pour les formes orales ;

Le Palonosétron est disponible sous forme injectable IV. Sa posologie chez l'adulte est de 250 mg 1 fois par jour en 30 minutes. Il est administré 30 minutes à une heure avant l'injection de traitement anticancéreux. Il s'agit d'un sétron de deuxième génération, il a montré une efficacité supérieure aux autres sétrons dans la prévention des NVCI retardés, grâce principalement à une demi-vie plus longue que les autres sétrons (40 vs. 12 heures) [152, 154].

10. La diarrhée

La diarrhée est un effet secondaire courant des nouveaux médicaments, et plus fréquemment observée lors d'une exposition au Bortézomib, au Lénalidomide et au Panobinostat [75].

Le traitement pharmacologique de la diarrhée résultant d'un traitement anti-myélome repose principalement sur l'utilisation empirique d'opioïdes actifs localement, tels que le Lopéramide, la teinture désodorisée d'opium et une combinaison de Diphénoxylate plus d'atropine. De plus, la déshydratation et / ou la perte minérale existantes doivent être compensées [155, 156].

11. Toxicités cardiaques et vasculaires

Une toxicité cardiaque a été rapportée avec les IMiD et les IP. Le Carfilzomib est associé à un risque plus élevé d'effets indésirables cardiotoxiques, y compris l'hypertension, peu de temps après la perfusion du médicament.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante et ceux âgés de 75 ans ou plus sont plus à risque de toxicité cardiaque induite par le Carfilzomib. Ils devraient être soumis à une évaluation médicale complète avant l'initiation du Carfilzomib. Avant l'administration de Carfilzomib, leur tension artérielle doit être étroitement contrôlée et ne doit pas dépasser des niveaux systoliques supérieurs à 140 mm Hg. En cas d'événements cardiaques de grade 3 ou

4, le Carfilzomib doit être interrompu jusqu'à récupération. Le Carfilzomib peut être repris à dose réduite après une évaluation approfondie du rapport bénéfice / risque [157].

12. Tératogénicité

Presque tous les agents anti- myélomateux ont montré un certain risque embryo-fœtal, en particulier les IMiD. La grossesse doit être exclue avant le début du traitement. Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires doivent être informés du risque embryo-fœtal des médicaments respectifs et des mesures contraceptives adéquates. Pour éviter une grossesse, une abstinence continue de rapports hétérosexuels ou deux méthodes de contraception fiables doivent être utilisées [75].

13. Traitement de la douleur

La prise en charge de la douleur repose sur l'utilisation d'analgésiques par voie systémique pouvant être associés à un traitement local. Les analgésiques utilisés par voie systémique comprennent les antalgiques de palier I, II, et les opioïdes, en fonction de l'intensité de la douleur, la voie orale devant être privilégiée. En revanche, les AINS non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison d'un risque d'insuffisance rénale.

Tableau IX : Échelle antalgique de l'OMS[10]

Palier	Principe actif
Palier 1	paracétamol, AINS (contre indiqués en cas de MM)
Palier 2 (opioïdes faibles)	Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol
Palier 3 (opioïdes forts)	Morphine, chlorhydrate de morphine, Fentanyl, Buprénorphine

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h)

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain [10].

Une radiothérapie palliative à une dose de 20 à 30 Gy n'est indiquée que pour les patients souffrant de douleur invalidante, dont le foyer tumoral est bien délimité et n'a pas répondu à la chimiothérapie [8].

Les bisphosphonates peuvent avoir également un effet antalgique.

IV. Évaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome (tableau X) repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal (électrophorèse et immunofixation). Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les protéines urinaires. Le dosage des CLL sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants : immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures. Pour qu'il soit applicable, il faut également que la valeur basale du taux des CLL sérique (mesurée au moment du diagnostic initial) soit au moins de 100 mg/L. L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse : chez les patients dont l'évaluation immunochimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines, et chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques [14].

Avec l'émergence des nouveaux traitements est apparue la nécessité de techniques plus fines d'évaluation de la réponse, cytométrie de flux ou génomique permettant de rechercher une cellule plasmocytaire parmi 10⁵ ou 10⁶ cellules médullaires, les patients avec des analyses médullaires inférieures à ces seuils étant déclarés à maladie résiduelle (MRD – Minimal Residual Disease) négative. À cette analyse médullaire peut s'ajouter l'imagerie par TEP-scanner, les meilleurs répondeurs devenant les patients MRD – dans leur évaluation médullaire et à TEP-scanner normal à l'issue du traitement. Il est admis que cette évaluation de MRD prendra dans les années à venir une importance croissante et permettra de guider la durée et la nature des traitements [42].

Tableau X : critères de réponse au traitement de l'IMWG [1].

Catégories de réponse	Critères
Réponse complète	Immunofixation sérique et urinaire négative ET disparition des plasmocytomes des tissus mous ET plasmocytose médullaire < 5% En cas de maladie uniquement mesurable par le taux de CLL sérique : ratio κ/λ normal (0,26—1,65) en complément des autres critères
Réponse complète stringente	Réponse complète ET ratio κ/λ normal Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse en immunofluorescence (par cytométrie en flux)
Très bonne réponse partielle	Protéine monoclonale détectable dans le sang et dans les urines par immunofixation mais pas à l'électrophorèse OU réduction d'au moins 90 % de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/24 h En cas de maladie uniquement mesurable par le taux de CLL sérique : réduction de plus de 90 % de la différence entre les chaînes légères libre clonales et la chaînes légères libres non clonales (dCLL)
Réponse partielle	Réduction d'au moins 50 % de la protéine monoclonale sérique et protéine urinaire réduite d'au moins 90 % ou < 200 mg/24 h Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines : réduction d'au moins 50 % de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL) Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines et si les CLL ne sont pas non plus mesurables : diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (à condition d'un pourcentage initial de plasmocytes ≥ 30 %)
Maladie stable	Absence des critères de réponse partielle et de maladie progressive
Maladie progressive (MM en rechute)	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse d'un ou de plusieurs des marqueurs suivants - Composant monoclonal sérique (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 5 g/L) - Composant monoclonal urinaire (en valeur absolue, l'augmentation doit être d'au moins 200 mg par 24 h) - Chez les patients dont la protéine monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou dans les urines (et uniquement chez ces patients) : différence entre la concentration de la chaîne légère libre sérique monoclonale et de la chaîne légère libre sérique non monoclonale (en valeur absolue, l'augmentation doit être supérieure à 100 mg/L) ; Plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le pourcentage doit être d'au moins 10 %) Apparition de lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes existants Apparition d'une hypercalcémie (calcémie sérique corrigée > 115 mg/L) liée au myélome

V. Prise en charge des patients atteints de myélome multiple en rechute / réfractaire

Le terme « récurrence » signifie que la maladie réapparaît chez le patient après une période de traitement efficace.

Les médecins emploient le terme de « réfractaire » lorsque l'efficacité des traitements décroît au fil du temps ou lorsqu'ils n'apportent aucune amélioration (tableau XI).

Tableau XI : Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression [14]

Statut de la maladie	Caractéristiques	
Rechute	Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours	
Réfractaire	Réfractaire primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours d'un traitement
	Réfractaire secondaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement

Le MM en rechute ou récidivant est considéré comme une récurrence de la maladie chez les patients traités au point de réponse maximale et qui subissent ensuite une progression basée sur des critères biologiques et radiologiques objectifs, comme illustré dans le tableau X [128].

Tableau XII : Critères du MM en rechute selon l'IMWG [128].

Définition du myélome multiple en rechute
Récidive de la maladie après réponse préalable, définie sur : • Critères objectifs de laboratoire : augmentation $\geq 25\%$ de la protéine M sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5 g / L) ou de la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg / 24 h) ou $\geq 25\%$ de différence entre les chaînes légères libres sériques impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être ≥ 100 mg / L) par rapport à son nadir, respectivement, • Ou Critères radiologiques objectifs : le développement définitif de nouvelles lésions osseuses lytiques ou molles les plasmocytomes tissulaires ou l'augmentation définitive de la taille des lésions osseuses existantes ou l'augmentation des plasmocytomes des tissus mous, définie comme une augmentation $\geq 50\%$ et au moins une augmentation ≥ 1 cm mesurée en série par la somme des produits des diamètres croisés du diamètre mesurable lésion Ou le développement d'une hypercalcémie qui peut être attribuée uniquement au trouble prolifératif des plasmocytes. • Chez les patients atteints d'une maladie non sécrétoire, la rechute est définie comme une augmentation du pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse (l'augmentation absolue en% doit être $\geq 10\%$).

1. Traitement du myélome multiple en rechute

Presque tous les patients atteints de MM finissent par rechuter. Le choix d'un régime de traitement en cas de rechute est compliqué et dépend de nombreux facteurs, notamment le moment de la rechute, la réponse à la thérapie antérieure, l'agressivité de la rechute et l'état des performances. Il convient d'envisager une transplantation si le patient n'a jamais eu de rechute auparavant ou s'il a bénéficié d'une excellente durée de rémission lors de la première transplantation. Comme pour le MM nouvellement diagnostiqué, la RV, la VCd et la VTd sont des régimes actifs en cas de rechute de la maladie [145].

Trois combinaisons à base de Daratumumab ont montré leur efficacité : le Daratumumab, le Lénalidomide, la Dexaméthasone (DRd), le Daratumumab, le Bortézomib, la Dexaméthasone (DVd) et le Daratumumab, le Pomalidomide, la Dexaméthasone (DPd) [158]. Les autres options comprennent le KRd, l'Ixazomib, le Lénalidomide, la

Dexaméthasone (IRd), l'Élotuzumab, le Lénalidomide, la Dexaméthasone (ERd) et divers régimes à base de Pomalidomide tels que le Daratumumab, le Pomalidomide, la Dexaméthasone (DPd). Pour les rechutes agressives, des schémas contenant de l'anthracycline peuvent être utiles.

D'autres médicaments à considérer pour la rechute comprennent le Panobinostat ; et les régimes contenant de la Bendamustine tels que la Bendamustine, le Lénalidomide, la Dexaméthasone ou la Bendamustine, le Bortézomib, la Dexaméthasone. Le Vénétoclax semble avoir une activité à agent unique chez les patients présentant un sous-type t(11; 14) de MM.

Les cellules T chimériques (CAR-T) ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), telles que bb2121, 9 et GSK2857916 (un anticorps anti-BCMA humanisé conjugué à la monométhylauristatine-F, un des anticorps les plus passionnants) agent perturbateur des microtubules). D'autres agents ayant une activité à agent unique qui sont prometteurs comprennent l'Isatuximab, le Sélinexor et le LGH-447 (un inhibiteur pan kinase PIM) [145].

VI. Éducation thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

- De comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- De s'informer sur les précautions à prendre notamment :
 - Eviter la déshydratation,

- Signaler sa maladie systématiquement avant toute investigation de radiodiagnostic si celle-ci nécessite l'injection de produit hydrosoluble iodé,
 - Ne pas recourir à des thérapeutiques manuelles sans avis médical,
 - Prévenir les thromboses veineuses notamment en cas de déplacement en avion,
 - Assurer une bonne hygiène dentaire,
 - Adapter son régime alimentaire (si corticothérapie),
 - Eviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - Pour les porteurs d'une chambre implantable, éviter certaines
 - Activités sportives, telles que la chasse, les sports de combat, le tennis et le golf ;
- D'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
 - De participer à la planification du suivi après le traitement ;
 - D'être sensibilisé aux signes de reprise évolutive ;
 - Chez les patients en âge de procréer, de connaître la possibilité de consultation spécialisée en fertilité ;
 - De faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ;
 - D'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

En outre, une information sera fournie :

- Sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux ;
- Sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits [10].

VII. Différents mécanismes de résistance à la chimiothérapie

La résistance aux médicaments dans le cancer peut résulter de mécanismes intrinsèques, dans lesquels les cellules malignes sont résistantes aux thérapies avant même le traitement, ou acquises pendant le traitement reflétant la «pression sélective» induite par le traitement [159].

Il existe différentes causes de résistance aux médicaments dans le MM :

- (1) Altération génétique ;
- (2) Altérations épigénétiques ;
- (3) Transport et métabolisme anormaux des médicaments, diminuant les niveaux intracellulaires des médicaments ;
- (4) Dérégulation de l'apoptose ou d'autres voies de signalisation intracellulaire et activation de l'autophagie ;
- (5) Persistance des cellules souches cancéreuses, qui sont insensibles à la plupart des médicaments et capables de déclencher un MM ;
- (6) Dysfonctionnement du microenvironnement tumoral ; et
- (7) Autres mécanismes spécifiques pour les immunothérapies avec des anticorps.

1. Altérations génétiques influençant la résistance aux médicaments dans le myélome multiple

Les changements génétiques, cytogénétiques et épigénétiques liés à la pathogenèse du MM sont associés à une prédisposition à la résistance aux médicaments et, éventuellement, à une rechute [48].

On pense que les translocations d'IgH impliquant le chromosome 14q32 sont l'un des premiers événements impliqués dans la pathogenèse du MM [160].

La translocation t(4; 14), est associée à un échec thérapeutique et par conséquent à des taux de rechute élevés. Les échecs de traitement sont dus à la surexpression des oncogènes hautement actifs FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) et MMSET (multiple myeloma

SET domain). Une expression accrue de FGFR3 contribue à l'établissement de la tumeur, tandis que le gène MMSET intensifie la prolifération cellulaire en diminuant l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et en améliorant l'adhésion cellulaire [161].

Les patients avec surexpression du MAF (Musculoaponeurotic fibrosarcoma) oncogène clés surexprimé dans les cellules myélomateuses avec des translocations t(14 ;16) et t(14 ;20) ont montré une réponse plus faible au Bortézomib et au Carfilzomib [162].

Les anomalies du chromosome 1, en particulier la délétion de la région 1p21 et le gain du bras 1q du chromosome, ont été associées à une survie plus courte dans le MM. Les gènes cibles impliqués dans la délétion de 1p sont FAM46C et CDKN2C, associés à une rémission et une survie globale réduites chez les patients traités par autogreffe de CSP ou par le Bortézomib.

La suppression du bras court du chromosome 17 (17p13.1) confère un pronostic sombre au MM, associé à des stades avancés de MM et à une résistance aux médicaments, essentiellement due à la perte du gène suppresseur de tumeur p53 (TP53) et par conséquent à un contrôle dérégulé du cycle cellulaire et de l'apoptose. Jusqu'à présent, tous les traitements, y compris l'autogreffe de CSP, le Lénalidomide, le Bortézomib ou la Thalidomide, ne sont pas efficaces chez les patients présentant cette délétion. La même chose se produit chez les patients en rechute ou réfractaires, ce qui suggère que del17p influence négativement toute l'histoire du MM [48, 163].

La délétion de la région 8p21 est associée à une mauvaise réponse au Bortézomib et les patients présentant cette délétion ont montré une réponse inférieure à 50 % alors que les patients porteurs d'une région 8p21 normale ont obtenu une réponse de 90%. La délétion de 8p21 confère une résistance au Bortézomib par une surexpression du récepteur du ligand apoptotique lié au TNF (TRAIL), entraînant une résistance des plasmocytes anormaux à l'apoptose médiée par Apo2L/TRAIL. L'utilisation d'IMiDs, tels que la Lénalidomide, pourrait mettre fin à cette résistance.

La surexpression de l'oncogène MYC sur le chromosome 8q24 se produit à un stade ultérieur de la pathogénie MM. Les anomalies du MYC, sont associées à l'agressivité de la maladie et à la résistance au Melphalan et au Bortézomib [164, 165].

D'autres anomalies peuvent être trouvées dans les stades ultérieurs et agressifs du MM, principalement des mutations de gènes impliquant un gain de fonction des oncogènes tels que NRAS, KRAS, BRAF et CCND1, une perte de fonction des suppresseurs de tumeurs comme p53, RB1, DIS3, CDKN2A et CDKN2C, et mutations dans les voies NF- κ B et STAT3. Ces mutations jouent un rôle majeur dans l'oncogenèse, favorisant la progression tumorale et la résistance aux médicaments.

Des résistances dues à des mutations des cibles médicamenteuses sont également observées dans le MM :

–Des mutations dans le gène de la sous-unité bêta 5 du protéasome (PSMB5) qui code pour la sous-unité B5 du protéasome.

–Des mutations dans le céréblon (la cible principale commune des IMiD)[48, 166].

2. Altérations épigénétiques et microARN responsables de la résistance aux médicaments dans le MM

Plusieurs mécanismes épigénétiques étaient également liés au MM : (i) hypométhylation de l'ADN et hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs, conduisant à une expression anormale d'importants gènes régulateurs ; (ii) des modifications des histones favorisant la survie cellulaire et la progression du cycle cellulaire ; et (iii) une expression anormale des microARN (miR) perturbant plusieurs voies impliquées dans la pathogenèse du MM [48].

Dans le MM, l'hypométhylation est associée à la progression de la maladie, à un mauvais pronostic et à une résistance aux médicaments, par une régulation positive du gène ABCG2 (appartient à la super-famille des transporteurs ABC) et, par conséquent, à une augmentation de l'efflux de médicaments. D'autre part, l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs s'est également révélée interférer sur le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose et la régulation des voies de signalisation [166].

La dérégulation des microARN contribue au développement d'un phénotype résistant aux MM. Au fur et à mesure que des connaissances sont acquises sur leurs rôles fonctionnels

et leurs voies impliquées, la possibilité d'utiliser les miR comme cibles de stratégies thérapeutiques devient une approche prometteuse pour surmonter la résistance aux médicaments dans le MM [167].

3. Transport anormal de médicaments

Dans le cancer, la cause la plus fréquente de résistance aux médicaments est le transport anormal de médicaments, entraînant une diminution des niveaux intracellulaires de médicaments. Cela se produit souvent en raison de la surexpression du gène MDR1, qui code pour la pompe d'efflux médicamenteux de la glycoprotéine P (P-gp, également connue sous le nom de MDR1 ou ABCB1). En effet, des niveaux accrus de P-gp ont été constatés chez les patients atteints de MM entraînant la résistance des cellules myélomateuses à de nombreuses classes de médicaments tels que les inhibiteurs du protéasome, les anthracyclines, les agents alkylants et les médicaments immunomodulateurs [168, 169].

4. Échappement à l'apoptose, activation de l'autophagie et voies de signalisation intracellulaire dérégulées

Un autre mécanisme bien connu de résistance aux médicaments trouvé chez les patients atteints de MM est la protection contre l'apoptose induite par les médicaments. L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmé médié par des protéines et initié par les principales voies de signalisation, telles que la NF- κ B, PI3K / AKT et la voie du protéasome. Le MAPK / ERK et le JAK / STAT3, déclenchés par l'IL-6, ont un rôle crucial dans l'induction de l'apoptose cellulaire MM. Les voies MAPK / ERK et PI3 / AKT peuvent également être activées par d'autres facteurs, tels que le VEGF, le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur 1 α dérivé des cellules stromales (SDF1 α) ou le facteur de croissance IGF- 1. L'Apo2L / TRAIL induit l'apoptose des lignées cellulaires myélomateuses qui ont développé une résistance à la Dexaméthasone, la Doxorubicine, et le Melphalan. De plus, son activation a rétabli la résistance au Bortézomib dans les cellules myélomateuses en augmentant l'apoptose [48, 170].

Mcl-1, une protéine pro-survie, est associée à la survie des cellules myélomateuses. Son inhibition a rapidement induit l'apoptose dans les cellules myélomateuses et sa surexpression

a contribué à la rechute et à la gravité de la maladie à tous les stades [130 , 131 , 132]. Les niveaux de Mcl-1 ont été trouvés augmentés dans les lignées cellulaires myélomateuses en réponse à IL-6, après l'activation de la voie JAK / STAT3, ainsi que dans les lignées cellulaires et les cellules primaires en présence de VEGF [48].

Dans certaines lignées de cellules myélomateuses, une corrélation a été trouvée entre le phénotype de MM et une expression accrue de Bcl-2 avec une diminution de l'expression de Bax [171]. Des niveaux élevés de la protéine Bcl-XL ont contribué à l'inhibition de l'apoptose par l'activation de la voie JAK / STAT3 par l'IL-6. En effet, l'expression de Bcl-XL est également associée à une résistance aux médicaments du MM, ayant été trouvée à des niveaux plus élevés chez les patients en rechute par rapport à ceux nouvellement diagnostiqués [172].

NF- κ B, une famille de cinq facteurs de transcription, est communément connue pour ses effets anti-apoptotiques contribuant à la survie des cellules malignes. NF- κ B est essentiel dans la pathogenèse de MM et s'est avéré être constitutivement actif dans les lignées cellulaires du myélome et les échantillons de patients [173]. En outre, il a été constaté que les cellules myélomateuses sensibles aux médicaments présentent une activité NF- κ B plus faible que celles résistantes aux médicaments, et que les niveaux de NF- κ B étaient plus élevés dans les cellules myélomateuses obtenues à partir de patients en rechute. Ainsi, le blocage NF- κ B a été testé dans un certain nombre d'expériences en utilisant des inhibiteurs du trioxyde d'arsenic, du Bortézomib ou de la I κ B kinase, induisant l'apoptose des lignées cellulaires du myélome [48].

Les cellules myélomateuses dépendent fortement de la voie de la réponse protéique dépliée (UPR) pour restaurer l'homéostasie, car elles ont des niveaux excessifs de protéines mal repliées ou dépliées présentes dans le réticulum endoplasmique (RE). Pour réguler la voie UPR, différents facteurs de transcription pénètrent dans le noyau et activent les gènes cibles UPR. Cette dépendance à l'égard du système UPR et de l'expression des gènes UPR rend les cellules MM plus sensibles aux IP. Par exemple, le Bortézomib a un impact puissant sur les cellules MM car, en inhibant l'activité du protéasome, il provoque l'accumulation de protéines mal repliées au sein de RE, ce qui est fatal pour les cellules malignes qui, par conséquent, subissent une apoptose. Néanmoins, certains patients développent une résistance au

Bortézomib. Une corrélation entre les niveaux d'un facteur de transcription clé de l'UPR, XBP1, et la réponse au Bortézomib a déjà été trouvée. Des niveaux plus élevés de XBP1 sont corrélés avec une plus grande sensibilité au Bortézomib. De plus, des études in vitro ont montré qu'une réduction de la taille du RE ainsi qu'une diminution de l'expression de l'ATF6, un régulateur de l'UPR et un activateur du XBP1, sont également corrélés avec la résistance au Bortézomib. Globalement, ces résultats suggèrent qu'une diminution de l'activité de l'UPR peut prédire la résistance au Bortézomib, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour établir cette corrélation dans le cadre clinique [174].

Dans les cellules myélomateuses, l'induction de l'autophagie est non seulement nécessaire pour collaborer avec la voie de signalisation UPR, mais elle constitue également un mécanisme de survie important que les cellules utilisent pour dégrader les protéines mal repliées et pour survivre. Ainsi, dans les cellules myélomateuses, l'autophagie est associée à la résistance aux médicaments. Un rôle de l'autophagie dans la résistance au Bortézomib a été observé lorsque le facteur de transcription 4 activant l'autophagie (ATF4) s'est trouvé surexprimé suite au traitement de différentes lignées de cellules cancéreuses avec un inhibiteur du protéasome [175]. C'est pourquoi des stratégies visant à cibler l'autophagie ont été étudiées. Certaines approches tentent d'inhiber l'autophagie afin d'induire l'apoptose suite à un traitement médicamenteux. Lors des essais cliniques de phase I et II, la combinaison d'inhibiteurs de l'autophagie et de Bortézomib a donné des résultats prometteurs pour le traitement des patients en rechute ou réfractaires. En outre, l'association du Carfilzomib et des inhibiteurs d'autophagie a potentialisé l'apoptose in vitro et in vivo [176, 177].

Les protéines de choc thermique HSP70 et HSP90, acteurs de l'autophagie médiée par un chaperon (CMA), ont été associées à diverses voies de survie du MM [137]. La HSP90 stabilise les protéines impliquées dans les signaux antiapoptotiques tels que les récepteurs AKT, STAT3 et IL-6 [138]. Ainsi, l'inhibition de la HSP90 perturbe les voies de signalisation PI3/AKT, JAK/STAT3, MAPK/ERK et NF- κ B [138,139]. D'autre part, HSP90 a été précédemment décrit comme une cible des voies de signalisation JAK/STAT3, MAPK/ERK et également, via l'expression HSP70, de la voie de signalisation PI3K/AKT. Des inhibiteurs de la HSP90 ont été développés et testés en combinaison avec d'autres médicaments pour

l'activation de l'apoptose, tels que le Bortézomib in vitro et dans un modèle orthotopique in vivo ou des inhibiteurs de la voie AKT in vitro [48].

5. Persistance des cellules souches cancéreuses

La persistance des cellules souches cancéreuses (CSC, également appelées cellules initiatrices de tumeurs) dans la niche tumorale hétérogène peut également contribuer à justifier les taux élevés de rechute et de patients réfractaires au MM. Les CSC ont été suggérées comme les principales cellules responsables du développement de la résistance aux médicaments, en raison de leur potentiel d'auto-renouvellement, de leur capacité de différenciation et de leur aptitude à rester au repos, du ralentissement de la cinétique du cycle cellulaire, de leurs capacités accrues de réparation des dommages causés à l'ADN, de leur résistance aux mécanismes de mort cellulaire, de la surexpression des pompes d'efflux MDR, de leur échappement de la réponse immunitaire, de leur adaptation au microenvironnement de la tumeur et de leur plus grande plasticité cellulaire [178, 179].

6. Microenvironnement tumoral

L'interaction entre les cellules myélomateuses et un microenvironnement de moelle osseuse dérégulé contribue également à la résistance à la chimiothérapie, connue sous le nom de résistance aux médicaments à médiation environnementale [179, 180]. Ce type de résistance acquise peut être divisé en deux catégories : la résistance aux médicaments à médiation par facteur soluble et la résistance aux médicaments à médiation par adhésion cellulaire. La première comprend toutes les cytokines et les facteurs de croissance sécrétés dans le milieu de la moelle osseuse et la seconde inclut l'adhésion des cellules myélomateuses aux cellules stromales, telles que les fibroblastes ou aux composants de la matrice extracellulaire (MEC), tels que la fibronectine. Le microenvironnement de la moelle osseuse comprend également plusieurs composants cellulaires, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules immunitaires, les érythrocytes, les cellules progénitrices et précurseurs, les cellules endothéliales de la moelle osseuse, les ostéoclastes et les ostéoblastes [179–181].

Les principaux facteurs solubles libérés sont : IL-6, IGF-1, VEGF, BAFF (B-cell activating factor), FGF, SDF1- α , et TNF- α . Tous ces facteurs sont sécrétés réciproquement

entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales, ce qui représente un mécanisme important pour soutenir la survie des cellules myélomateuses [182, 183]. Ce réseau d'interférence entre les cellules stromales et les cellules myélomateuses déclenche également l'activation des voies de signalisation, en particulier la voie IL-6/JAK/STAT3. La surexpression de l'IL-6 est peut-être impliquée dans la résistance à plusieurs médicaments chimiothérapeutiques, dont le Bortézomib. Pour cette raison, plusieurs inhibiteurs de la voie IL-6/JAK/STAT3 ont été testés afin de prévenir la prolifération des plasmocytes malins et d'induire l'apoptose. Ces inhibiteurs ont montré, aussi bien in vitro que dans des modèles de xénogreffes de souris, des résultats optimistes lorsqu'ils sont testés seuls ou en combinaison avec des thérapies conventionnelles, telles que la Dexaméthasone, le Melphalan, le Bortézomib et le Lénalidomide [48].

L'activation constitutive de la voie pro-survie NF- κ B contrôle la sécrétion de l'IL-6, contribuant à l'adhésion des cellules myélomateuses aux cellules stromales. Le Bortézomib et la Thalidomide sont capables de stimuler l'apoptose en diminuant la libération de cytokines dans la moelle osseuse et en surmontant la résistance aux médicaments. L'IGF-1 produit par les cellules myélomateuses et présent dans la moelle osseuse, favorise la prolifération et la résistance aux médicaments par l'activation des voies MAPK et PI3/AKT [48]. L'augmentation de la sécrétion du VEGF renforce également l'adhésion des cellules myélomateuses et des cellules stromales. En outre, cette adhésion entre les cellules augmente la sécrétion d'IL-6 par les cellules myélomateuses, ce qui peut à son tour augmenter les niveaux de VEGF sécrétés par les cellules myélomateuses (et vice-versa). L'augmentation des niveaux de VEGF dans le microenvironnement favorise l'angiogenèse et contribue à la prolifération et à la migration des cellules myélomateuses. D'autre part, l'IL-6, le VEGF et l'IGF-1, produits par les cellules endothéliales de la moelle osseuse, stimulent la croissance des cellules myélomateuses [184]. Plusieurs inhibiteurs du VEGF ont été développés afin de contourner la prolifération des MM, leur survie et la résistance aux médicaments qui y est associée. Ces inhibiteurs ont augmenté l'apoptose des cellules myélomateuses en présence de cellules stromales, en diminuant la sécrétion d'IL-6 et de VEGF [185]. Certains inhibiteurs et agents antiangiogéniques, comme le Lénalidomide, ont montré des effets synergiques avec le Melphalan et le Bortézomib. Une autre cytokine, le TNF- α , régule l'adhésion entre les cellules

myélomateuses et les cellules stromales en augmentant les niveaux de molécules d'adhésion cellulaire distinctes (CAM). Les CAM situées à la surface des cellules myélomateuses sont le LFA1 (lymphocyte function-associated antigen 1) et VLA4 (very late antigen 4), tandis que les CAM situées à la surface des cellules stromales sont la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM1) et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM1) [182, 183]. Dans les lignées cellulaires myélomateuses, l'adhésion des cellules myélomateuses, via la VLA4, à la fibronectine, composant des MEC, a empêché l'apoptose et a contribué à la résistance à la Doxorubicine et au Melphalan [186].

Concernant le SDF-1/CXCL12, il est exprimé et libéré de manière constitutive par les cellules stromales et les fibroblastes, tandis que son récepteur C-X-C chimiokine de type 4 (CXCR4) se trouve dans les cellules myélomateuses. L'activation de l'axe SDF1/CXCR4 favorise la migration et l'adhésion des cellules myélomateuses. L'expression du CXCR4 est corrélée à la résistance au Bortézomib dans les lignées cellulaires et l'utilisation d'inhibiteurs du CXCR4 peut accroître la sensibilité des cellules myélomateuses en perturbant leur adhésion aux cellules stromales [187].

Une autre cause potentielle de résistance aux médicaments dans le MM est l'activation de la protéine membranaire MARCKS (myristoylated alanine-rich c-kinase substrate), qui joue un rôle important dans l'adhésion cellulaire et la propagation métastatique. MARCKS est activée par la phosphorylation des protéines kinases C (PKC), étant associée à la résistance au Bortézomib. L'inhibition de la phosphorylation de MARCKS a augmenté, *in vitro*, la sensibilité des cellules MM résistantes au Bortézomib [188].

Plus récemment, les vésicules extracellulaires (VE) ont été associées à la croissance, à la progression et à la résistance aux médicaments du MM. Les vésicules extracellulaires sont sécrétées par différents types de cellules et transportent des molécules importantes, assurant la communication intercellulaire. Dans le MM, les VE peuvent être sécrétés par les cellules myélomateuses ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral. Par exemple, les petits VE dérivés des cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse (CSM-MB) en cas de MM présentent des niveaux accrus de protéines oncogènes, de cytokines et de molécules d'adhésion par rapport aux petits VE libérés par les CSM-MB normales. En outre,

des résultats intéressants ont montré que les VE libérés par les cultures primaires de CSM-MB des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires ont des niveaux de miR-15a, un miR suppresseur de tumeur, moins élevés que les VE provenant de CSM-MB primaires obtenues de sujets normaux en bonne santé. Cela suggère que les VE facilitent la communication entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement de la BM, ce qui renforce le rôle du microenvironnement de la tumeur dans la progression de la maladie [189–191].

7. Autres mécanismes spécifiques pour les immunothérapies avec des anticorps

Certains patients atteints de MM ne réagissent pas et sont donc résistants au traitement par les AcMs. Les mécanismes à l'origine de cette absence de réponse et de cette résistance aux médicaments ne sont pas entièrement compris [192]. Les données précliniques suggèrent que les niveaux d'expression de CD38 semblent être associés à l'ADCC et au CDC médiés par le Daratumumab. Dans la pratique clinique, les niveaux de CD38 avant le traitement étaient plus élevés chez les patients qui ont obtenu une réponse au moins partielle, par rapport à ceux qui n'ont pas obtenu de réponse. En effet, les CD38 étaient fortement exprimés avant le traitement et diminuaient significativement avec le temps, y compris au stade de la maladie progressive où les patients exprimaient de faibles niveaux de CD38 [153]. L'augmentation de l'expression à la surface des cellules des protéines CD46, CD56 et CD59, qui sont des inhibiteurs du complément, a été associée à la résistance au Daratumumab en bloquant le CDC induit par les anticorps [193, 194]. Les formes solubles de CD38 et SLAMF7 peuvent affecter l'activité du Daratumumab et de l'Elotuzumab, respectivement, par la liaison extracellulaire des AcM aux antigènes cibles, réduisant ainsi la liaison spécifique aux plasmocytes malins [192]. Un autre mécanisme de résistance décrit est le développement d'anticorps anti-idiotype qui neutralisent l'activité des AcM thérapeutiques avant d'atteindre leurs cibles cellulaires spécifiques [195].

Tableau XIII : Mécanismes d'action et résistance aux médicaments des classes de médicaments les plus utilisées dans le myélome multiple [48, 166].

Agents	Type de résistance	Mécanisme de résistance
Inhibiteurs du protéasome (Bortézomib, Carfilzomib et Ixazomib)	Génétique et génomique	Mutations du gène TP53 ; MAF, t(14; 16) et t(14; 20); mutations ponctuelles du gène PSMB5 avec surexpression de la sous-unité B5; régulation positive du système protéasomique; surexpression du gène MYC; Gain 1q21; modification ou perte de 8p21.
	Epigénétique	régulation négative du miR-15a ; régulation négative de miR-33b.
	Transport anormal de médicaments	Augmentation de l'expression de la P-gp (principalement pour le Bortézomib).
	Échappement à l'apoptose, à l'autophagie et aux voies de signalisation intracellulaires dérégulées	Surexpression des protéines pro-survie (Mcl-1, Bcl-2, Bcl-XL) ; activation constitutive de la voie NF-κB; Activation de la voie d'agressivité et d'autophagie ; De faibles niveaux du facteur de transcription UPR XBP1 et du facteur de transcription activant l'inducteur de l'autophagie ; Surexpression des facteurs de choc thermique (Grp78, Hsp90, Hsp70, Hsp8).
	Persistance des cellules souches cancéreuses.	
	Microenvironnement	Activation du voies de signalisation de la prolifération et de la survie cellulaire tel que IL6 / JAK / STAT3, MAPK, PI3 / AKT, IGF-1; Augmentation de la production de VEGF conduisant à l'angiogenèse, la prolifération et la migration cellulaires; Augmentation du TNF-α pro-inflammatoire; Augmentation des molécules d'adhésion cellulaire (LFA1, VLA4, ICAM1, VCAM1); Activation de l'axe SDF1 / CXCR4; Augmentation de l'expression de MARCKS lors de l'adhésion et la propagation métastatique ; transmission des VE et communication cellulaire.
Agents immunomodulateurs (Thalidomide, Lénalidomide, Pomalidomide)	Génétique et génomique	Mutations dans le cereblon, les gènes de la voie du cereblon (IFKF1 et KPNA2).
	Expression cible réduite	Expression réduite du cereblon.
	Persistance des cellules souches cancéreuses.	
	Microenvironnement	Augmentation des molécules d'adhésion cellulaire (CD44 pensait à la signalisation Wnt

		/ B-caténine)
Anticorps monoclonaux (Daratumumab, Élotuzumab, Isatuximab)	Expression cible réduite	Expression réduite de CD38 et SLAMF7
	Résistance au complément	Expression accrue des CDC, CD56 et CD59 bloquant les CDC induits par les anticorps.
	Microenvironnement	Compétition par les formes solubles extracellulaires de CD38 et SLAMF7.
	Neutralisation	Anticorps anti-idiotypes neutralisant l'activité des anticorps AcMs thérapeutiques.
Inhibiteurs des histones désacétylases (Panobinostat, Vorinostat)	Évasion de l'apoptose, activation de l'autophagie et voies de signalisation intracellulaires dérégulées	Régulation anormale du cytosquelette d'actine et traitement anormal des protéines dans le réticulum endoplasmique (activation de la voie de signalisation PI3 / AKT, MEK / ERK et FAK).
Agents alkylants (Melphalan,) et anthracyclines (Doxorubicine)	Génétique, génomique et épigénétique	Surexpression du gène MYC; régulation positive du miR-21; régulation négative du miR-15a
	Transport anormal de médicaments	Augmentation de la régulation de la P-gp; expression accrue d'ABCG2
	Persistance des cellules souches cancéreuses.	
	Microenvironnement	Augmentation des molécules d'adhésion cellulaire (VLA4).
Corticostéroïdes (Dexaméthasone, Prednisolone)	Expression cible réduite	Défaut fonctionnel du récepteur des glucocorticoïdes.
	Génétique, génomique et épigénétique	Surexpression du gène MYC et FGFR3 ; inactivation épigénétique de RASD1.
	Microenvironnement	Augmentation de la sécrétion de cytokines pro-survie.



Conclusion



Des progrès remarquables dans le MM ont été réalisés au cours des dernières décennies, en particulier grâce à l'intégration de la transplantation de cellules souches avec de nouvelles thérapies, notamment les IMiD et les IP. Plus récemment, l'avènement de AcMs a fourni une thérapie efficace même dans les maladies en rechutes, et sont généralement bien tolérés même par les patients âgés

La disponibilité de nouveaux agents a permis des combinaisons de médicaments de différentes classes, permettant d'améliorer les taux de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

Toutefois, le MM reste incurable, étant donné que les patients rechutent successivement après un ou plusieurs traitements ou deviennent réfractaires, principalement en raison d'une résistance aux médicaments. La compréhension des différents mécanismes de la résistance aux médicaments permettra d'identifier de nouvelles cibles et de développer de nouveaux médicaments pour surmonter ce problème. Ainsi, l'immunothérapie représente un réel espoir de contrôler la maladie à long terme, et d'espérer à terme, chez certains patients, une guérison. L'avenir est encore plus passionnant.

L'hétérogénéité de la MM signifie qu'une approche individualisée est toujours nécessaire lors de la prise de décisions concernant le traitement. Cela devrait impliquer une stratification des risques et une évaluation de la fragilité, des incapacités et des comorbidités du patient et, dans le cadre du MM en rechute ou réfractaire, la prise en compte des antécédents de traitement et de la réponse.

Parallèlement aux innovations thérapeutiques anti-tumorales, le développement de traitements symptomatiques adjuvants reste important, ne serait-ce que pour préserver la qualité de vie des patients en corrigeant les complications liées aux traitements médicamenteux et à la maladie elle-même.



Résumés



Résumé

Titre: Avancées thérapeutiques au cours du myélome multiple

Auteur: DAANI Yassine

Rapporteur: Pr. BENKIRANE Souad

Mots clés: Myélome multiple, Avancées thérapeutiques, Chimiothérapie, Immunothérapie, Résistance aux médicaments.

Le myélome multiple est le second cancer hématologique le plus fréquent, touchant essentiellement les sujets âgés. La maladie est caractérisée par une prolifération clonale de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, et peut entraîner des signes cliniques sévères se manifestant essentiellement au niveau osseux et rénal. L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les traitements actuels du myeloma multiple.

Les avancées thérapeutiques au cours de ces dernières décennies, à commencer par l'utilisation de la greffe de cellules souches autologues suivie de la disponibilité de nouveaux traitements tels que les médicaments immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs d'histone désacétylases et les anticorps monoclonaux, ont transformé l'histoire naturelle de la maladie, en améliorant la survie et la qualité de vie des patients. Toutefois, il peut être difficile de décider quels médicaments utiliser et quand, et si ceux-ci doivent être utilisés dans un ordre ou une combinaison particulière. Bien que les traitements combinés soient souvent associés à des réponses plus profondes et à de meilleurs résultats à long terme que la monothérapie, et qu'ils deviennent la norme de soins, ils peuvent entraîner une toxicité progressive importante ; par conséquent, une approche séquentielle peut être plus appropriée pour certains patients. En particulier, le choix du traitement peut varier selon que le patient est atteint d'un myélome multiple récemment diagnostiqué, qu'il est admissible ou non à une transplantation, qu'il a un myélome multiple récidivant et/ou réfractaire, ou qu'il est considéré comme présentant un risque élevé de maladie.

Le myélome multiple reste inguérissable et les patients ont encore besoin de nouvelles approches novatrices, particulièrement ceux qui ont un myélome multiple en rechute ou réfractaire aux molécules actuellement disponibles. A ce sujet, l'immunothérapie se détache totalement des mécanismes anticancéreux habituels et offre beaucoup d'espoir.

Abstract

Title: Therapeutic Advances in the management of Multiple Myeloma

Author: DAANI Yassine

Rapporteur: Pr. BENKIRANE Souad

Key Words: Multiple myeloma, Therapeutic Advances, Chemotherapy, Immunotherapy, Drug resistance.

Multiple myeloma is the second most common hematologic cancer, which usually affects the elderly. This myeloma is characterized by a clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, and can cause severe clinical signs manifested mainly in the bone and kidney. The objective of this work is to review current treatments for multiple myeloma.

Therapeutic advances in the treatment of multiple myeloma in the last decades, starting by autologous transplantation of stem cells followed by the availability of new treatments such as immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, histone deacetylase inhibitors and monoclonal antibodies, have transformed the natural history of this disease while enhancing the patient's survival and quality of life. However, it can be challenging to decide which medicines to use and when they should be used, and whether these medicines should be used in a special order or combination. Although combined treatments are often associated with deeper responses and better long-term outcomes than monotherapy, and are becoming the standard of care, they can result in significant progressive toxicity; therefore, a sequential approach may be more appropriate for some patients. In particular, the choice of the treatment can vary depending on whether the patient has been newly diagnosed multiple myeloma, is eligible or ineligible for transplantation, has relapsed and/or refractory multiple myeloma, or is considered to be at high risk of disease.

Unfortunately multiple myeloma remains an incurable cancer and patients are still in need of new and innovative approaches, especially those with relapsed or refractory multiple myeloma to the current available molecules. In this regard, immunotherapy is completely detached from the usual anticancer mechanisms and offers great hope.

الملخص

العنوان : المستجدات العلاجية لمرض النقيوم المتعدد.

المؤلف : ياسين دعاني.

المشرف : الأستاذة سعاد بن كيران.

الكلمات المفتاح : نقيوم متعدد ، مستجدات علاجية ، علاج كيميائي ، علاج مناعي ، مقاومة الأدوية.

النقيوم المتعدد هو ثاني أكثر أنواع سرطان الدم شيوعا، ويصيب بشكل رئيسي كبار السن. يتميز هذا المرض بتكاثر المصورية الخبيثة داخل النخاع العظمي، ويمكن أن يتسبب في ظهور مجموعة من الاعراض السريرية الحادة التي تتجلى أساسا على مستوى العظام والكليتين. الهدف من هذا العمل هو التركيز على الأدوية المستعملة حاليا لعلاج النقيوم المتعدد.

عرفت العقود الأخيرة مجموعة من التطورات في المقاربات العلاجية، بدءا من استخدام زرع الخلايا الجذعية الذاتية، ثم ظهور علاجات جديدة بواسطة الأدوية المنظمة للمناعة ومثبطات البروتوزوم ومثبطات الهيستون ديسيتيلاز والأجسام المضادة وحيدة النسيلة، مما أدى في النهاية إلى تحسين جودة الحياة عند المرضى. ومع ذلك، قد يكون من الصعب تحديد الأدوية التي يجب استخدامها والتوقيت المناسب لها، وما إذا كان يجب استخدامها بترتيب محدد أو وفق تركيبة معينة. فعلى الرغم من أن العلاجات المركبة أصبحت معيارا للرعاية الصحية، وغالبا ما ترتبط باستجابات أكثر وتحقيق نتائج أحسن على المدى الطويل مقارنة بالعلاج الأحادي، إلا أنها يمكن أن تؤدي إلى حدوث تسمم مهم ومتزايد. لذلك، قد يكون اعتماد مقارنة متسلسلة أكثر ملائمة لبعض المرضى. على وجه الخصوص، قد يختلف اختيار العلاج اعتمادا على ما إذا كان المريض مصابا بنقيوم متعدد تم تشخيصه حديثا، وما إذا كان مؤهلا أو غير مؤهل للزرع، أو ما إذا كان يعاني من النقيوم الإنتكاسي و/أو المقاوم للعلاج، أو أنه أكثر عرضة لخطر الإصابة بالمرض.

يبقى النقيوم المتعدد غير قابل للشفاء ولا يزال المرضى بحاجة إلى طرق جديدة ومبتكرة، لا سيما أولئك الذين يعانون من النقيوم الإنتكاسي و/أو المقاوم للعلاجات المتاحة حاليا. وفي هذا الصدد، فإن العلاج المناعي يشكل مقاربة منفصلة تماما عن الآليات المعتادة لمكافحة السرطان ويبعث عن الكثير من الأمل.



References



- [1] **Kyle R, Rajkumar S.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
- [2] **Morère J-F, Mornex F, Soulières D.** Thérapeutique du cancer. 2. Paris: Springer, 2011.
- [3] **Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, et al.** Pharmacie clinique pratique en oncologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2016.
- [4] **Emile C.** Le myélome multiple : actualités biologiques. *Option/Bio* 2015; 26: 20–21.
- [5] **Lynch HT, Coleman EA, Sanger W, et al.** Familial Myeloma. *n engl j med* 2008; 6.
- [6] **Vrancken DL, Muller J, Lejeune M, et al.** Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *REVUE MÉDICALE SUISSE* 2018; 5.
- [7] **Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al.** A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418–5422.
- [8] **Goldman L, Schafer AI.** Goldman’s Cecil medicine: oncologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2013.
- [9] **Laroche M.** Rhumatologie pour le praticien, chapitre 21 : Myélome multiple des os (maladie de Kahler). 2018.
- [10] **H.A.S.** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ,Myélomemultiple,Décembre 2010. Haute Autorité de Santé.
- [11] **Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, et al.** Myélome multiple. *EMC - Appareil locomoteur* 2011; 6: 1–12.
- [12] Myélome multiple des os, <http://www.lecofer.org/item-cours-1-30.php> [cité 5 juin 2020].
- [13] **Paillassa J, Herbaux C, Jouet J-P, et al.** Hématologie, onco-hématologie. 2017.

- [14] **Manier S, Leleu X.** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 2011; 26: 125–136.
- [15] **de Moreuil C, Ianotto J-C, Eveillard J-R, et al.** Myélome multiple et thrombose veineuse. Quelle thromboprophylaxie faut-il proposer? La Revue de Médecine Interne 2016; 37: 473–479.
- [16] **Cairolì A, Duchosal MA.** Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse; 18 sept 2013 [cité 2 mars 2020];13(38).
- [17] Detail view - Sysmex France, <https://www.sysmex.fr/media-centre/hematies-en-rouleaux-7383.html> [cité 7 juin 2020].
- [18] **Ifrah N, Maynadié M, Société française d'hématologie.** Hématologie. 2018.
- [19] **Gertz MA, Rajkumar SV (eds).** Multiple myeloma: diagnosis and treatment. New York: Springer, 2014.
- [20] Le diagnostic du myélome multiple - Comprendre le myélome multiple, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic> [cité 14 mars 2020]
- [21] **Ribourtout B, Zandecki M.** Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. Morphologie 2015; 99: 38–62.
- [22] **facon T, yakoub agha I, lelou x.** myelome multiple. 2013; 16.
- [23] **San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, et al.** Conventional diagnostics in multiple myeloma. European Journal of Cancer 2006; 42: 1510–1519.

- [24] **Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, et al.** IFM (Intergroupe francophone du myélome) recommendations for uniform interpretation of serum and urine protein electrophoresis in multiple myeloma diagnosis and follow-up. *Hématologie* 2017; 23: 312–324.
- [25] **<http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato19/site/html/3.html>.**
- [26] **Parent X, Javier R-M.** Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2012; 79: 215–220.
- [27] **Azaïs I, Debiais F.** Imagerie des lésions osseuses du myélome. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2017; 84: 187–195.
- [28] **Nessrine A, Bakale FO, Taoufik H.** Imagerie du myélome multiple : état des lieux. 4.
- [29] **Hotta T.** [Classification, staging and prognostic indices for multiple myeloma]. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 2161–2166.
- [30] **Gaura-Schmidt V, Garderet L, Maurel G, et al.** Intérêt de la TEP/TDM dans le bilan d’extension et le suivi des lésions osseuses du myélome multiple. *Médecine Nucléaire* 2011; 35: 239–254.
- [31] Themes UFO. Localized Bone Lesions. Musculoskeletal Key, **<https://musculoskeletalkey.com/localized-bone-lesions/>** 2016, [cité 7 juin 2020].
- [32] **Duvaufferrier R, Valence M, Patrat-Delon S, et al.** Place actuelle du scanner et de l’IRM corps entier dans le myélome multiple. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2013; 94: 175–189.
- [33] **Durie BGM.** The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–1543.

- [34] **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014; 15: e538–e548.
- [35] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol* 2016; 91: 719–734.
- [36] **Zandecki M, Geneviève F, Jegou P, et al.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *La Revue de Médecine Interne* 2000; 21: 1060–1074.
- [37] **Chaubert AB, Delacrétaiz F, Schmidt P-M.** Myélome multiple. 2005; 8: 309–316.
- [38] Orphanet: Maladie des chaînes lourdes alpha, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=100025 [cité 6 mars 2020].
- [39] **Bachir H, Maamar M, Harmouche H, et al.** Conduite à tenir devant la découverte d’une gammopathie monoclonale à l’électrophorèse des protéines. 2014, p. 3.
- [40] **Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
- [41] **Durie GMB, MD.** Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques : Myélome multiple, cancer de la moelle osseuse ,InternationalMyelomaFoundation, édition 2016, <https://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/2016-IMF-Revue-Concise.pdf>.
- [42] **Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, et al.** Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale* 2019; 48: 825–831.
- [43] **Chretien M-L, Corre J, Lauwers-Cances V, et al.** Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood* 2015; 126: 2713–2719.

- [44] **Avet-Loiseau H, Corre J.** Cytogénétique et génétique moléculaire du myélome multiple. *Revue Francophone des Laboratoires* 2019; 2019: 50–57.
- [45] **Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al.** Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood* 2017; 130: 2401–2409.
- [46] **Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, et al.** Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood* 2015; 125: 2095–2100.
- [47] **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007; 109: 3489–3495.
- [48] **Pinto V, Bergantim R, Caires HR, et al.** Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers (Basel)*; 10 févr 2020 [cité 26 mai 2020];12(2).
- [49] **Castella M, Fernández de Larrea C, Martín-Antonio B.** Immunotherapy: A Novel Era of Promising Treatments for Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*; 2018; 19.
- [50] **Anderson KC.** **Progress and Paradigms in Multiple Myeloma.** *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5419–5427.
- [51] **Szalat R, Munshi NC.** Novel agents in multiple myeloma. *Cancer J* 2019; 25: 45–53.
- [52] **Esma F, Salvini M, Troia R, et al.** Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18: 1127–1136.
- [53] **FDA cde.** Prescribing information. Alkeran (Melphalan), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/014691s029lbl.pdf 2017, [cité 22 juin 2020].

- [54] **Polavarapu A, Stillabower JA, Stubblefield SGW, et al.** The Mechanism of Guanine Alkylation by Nitrogen Mustards: A Computational Study. *J Org Chem* 2012; 77: 5914–5921.
- [55] **ALKERAN - Melphalan - Posologie, Effets secondaires, Grossesse.** Doctissimo, <https://www.doctissimo.fr/medicament-ALKERAN.htm> [cité 31 mai 2020].
- [56] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol* 2018; 93: 981–1114.
- [57] **Fig. 1 Chemical structure of melflufen (a) and melphalan (b).** ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-melflufen-a-and-melphalan-b_fig1_299650797 [cité 18 juin 2020].
- [58] **Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP.** Précis d'hématologie et d'oncologie. Paris: Springer, <http://site.ebrary.com/id/10494403> 2011, [cité 16 juin 2020].
- [59] **InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM) - Traitements - Le traitement selon le stade,** <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/traitements/le-traitement-selon-le-stade.html/> [cité 13 juin 2020].
- [60] **Rhen T, Cidlowski JA.** Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1711–1723.
- [61] **Burwick N, Sharma S.** Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol* 2019; 98: 19–28.
- [62] **Dougé A, Lemal R, Chaletteix C.** Pomalidomide dans les myélomes multiples. *Bulletin du Cancer* 2017; 104: 707–713.

- [63] **Holstein SA, McCarthy PL.** Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs* 2017; 77: 505–520.
- [64] **Leleu X, Micol JB, Guieze R, et al.** Thalidomide : mécanismes d'action et indications en hématologie. *La Revue de Médecine Interne* 2005; 26: 119–127.
- [65] **Combe B.** Le thalidomide : vers de nouvelles indications ? *Revue du Rhumatisme* 2001; 68: 951–957.
- [66] **Prijck BD, Baron F, Beguin Y, et al.** Actualités thérapeutiques en hématologie. *Rev Med Liege*; 7.
- [67] **Prommer EE, Twycross R, Mihalyo M, et al.** Thalidomide. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 41: 140–145.
- [68] Netgen. Thalidomide : un vieux médicament aux nouvelles indications. *Revue Médicale Suisse*, <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-16/30324> [cité 8 mai 2020].
- [69] **International Myeloma Foundation.** Comprendre le traitement à la Thalidomide.
- [70] **Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al.** Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968–3977.
- [71] **Ghobrial IM, Rajkumar SV.** Management of Thalidomide Toxicity. *J Support Oncol* 2003; 1: 194–205.

- [72] Réseau Espace Santé Cancer Fiche à destination des professionnels de santé sur le THALIDOMIDE. – version validée 10/12/2012, actualisée 11/2016, http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/Forms/AllItems.aspx?Paged=TRUE&p_FSObjType=0&p_FileLeafRef=t%c3%a9mozolomide%20TEMODAL%20et%20G%20Fiche%20PS%202016%2d11%2epdf&p_ID=1389&View=%7b12AE1B35%2dE045%2d42B1%2d8269%2dE3763D3AB67F%7d&RootFolder=%2fRessources%2freferentiels%2fPHA&PageFirstRow=101 [cité 10 mai 2020].
- [73] **Anderson KC.** Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action--similarities and differences. *Semin Hematol* 2005; 42: S3-8.
- [74] **Kotla V, Goel S, Nischal S, et al.** Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 36.
- [75] **Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al.** Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32: 1542–1560.
- [76] **Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al.** Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: 497–503.
- [77] **Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, et al.** Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 947–961.
- [78] **Scheffner M, Nuber U, Huibregtse JM.** Protein ubiquitination involving an E1–E2–E3 enzyme ubiquitin thioester cascade. *Nature* 1995; 373: 81–83.
- [79] **Nunes AT, Annunziata CM.** Proteasome Inhibitors: Structure and Function. *Semin Oncol* 2017; 44: 377–380.

- [80] **Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al.** Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120: 947–959.
- [81] **Bentea E, Verbruggen L, Massie A.** The Proteasome Inhibition Model of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2017; 7: 31–63.
- [82] **Dou QP, Zonder JA.** Overview of Proteasome Inhibitor-Based Anti-cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System. *Curr Cancer Drug Targets* 2014; 14: 517–536.
- [83] **Thibautaud TA, Smith DM.** A Practical Review of Proteasome Pharmacology. *Pharmacol Rev* 2019; 71: 170–197.
- [84] **Chen D, Frezza M, Schmitt S, et al.** Bortezomib as the First Proteasome Inhibitor Anticancer Drug: Current Status and Future Perspectives. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11: 239–253.
- [85] **Chen D, Dou QP.** The Ubiquitin-Proteasome System as a Prospective Molecular Target for Cancer Treatment and Prevention. *Curr Protein Pept Sci* 2010; 11: 459–470.
- [86] **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609–2617.
- [87] **Mohty M, Malard F, Mohty B, et al.** The effects of bortezomib on bone disease in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2014; 120: 618–623.
- [88] **Kane RC, Bross PF, Farrell AT, et al.** Velcade®: U.S. FDA Approval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy. *The Oncologist* 2003; 8: 508–513.

- [89] **Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, et al.** United States Food and Drug Administration Approval Summary: Bortezomib for the Treatment of Progressive Multiple Myeloma after One Prior Therapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2955–2960.
- [90] **Hoy SM.** Subcutaneous bortezomib: in multiple myeloma. *Drugs* 2013; 73: 45–54.
- [91] **Raedler L.** Velcade (Bortezomib) Receives 2 New FDA Indications: For Retreatment of Patients with Multiple Myeloma and for First-Line Treatment of Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 135–140.
- [92] **Robak P, Robak T.** Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs R D* 2019; 19: 73–92.
- [93] **Ito S.** Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*; 22 janv 2020;12(2).
- [94] **Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al.** Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 431–440.
- [95] **Manasanch EE, Orlowski RZ.** Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 417–433.
- [96] **International Myeloma Foundation.** Comprendre : Velcade® (bortezomib) pour injection.
- [97] **Huber EM, Groll M.** Inhibitors for the Immuno- and Constitutive Proteasome: Current and Future Trends in Drug Development. *Angewandte Chemie International Edition* 2012; 51: 8708–8720.
- [98] **Kuhn DJ, Bjorklund RZO and CC.** Second Generation Proteasome Inhibitors: Carfilzomib and Immunoproteasome-Specific Inhibitors (IPSI). *Current Cancer Drug Targets* 2011; 11: 285–295.

- [99] **Siegel DS, Martin T, Wang M, et al.** A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 2817–2825.
- [100] **Buac D, Shen M, Schmitt S, et al.** From Bortezomib to other Inhibitors of the Proteasome and Beyond. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4025–4038.
- [101] **Potts BC, Albitar MX, Anderson KC, et al.** Marizomib, a Proteasome Inhibitor for All Seasons: Preclinical Profile and a Framework for Clinical Trials. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11: 254–284.
- [102] **Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, et al.** Mechanism of Action of Bortezomib and the New Proteasome Inhibitors on Myeloma Cells and the Bone Microenvironment: Impact on Myeloma-Induced Alterations of Bone Remodeling. *Biomed Res Int*; 2015.
- [103] **Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al.** Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 1503–1512.
- [104] **Franssen LE, Mutis T, Lokhorst HM, et al.** Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol*; 18 janv 2019, 10.
- [105] **Neri P, Bahlis NJ, Lonial S.** New Strategies in Multiple Myeloma: Immunotherapy as a Novel Approach to Treat Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 5959–5965.
- [106] **Soekojo CY, Ooi M, de Mel S, et al.** Immunotherapy in Multiple Myeloma. 3 mars 2020 [cité 2 juin 2020];9(3).
- [107] **Lonial S, Durie B, Palumbo A, et al.** Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia* 2016; 30: 526–535.

- [108] **D'Agostino M, Boccadoro M, Smith EL.** Novel Immunotherapies for Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12: 344–357.
- [109] **Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al.** Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. 2015.
- [110] **Abdallah N, Kumar SK.** Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*; 2019; 10
- [111] **Croizier C, Bailly S.** Utilisation du daratumumab dans le myélome multiple. *Bulletin du Cancer* 2018; 105: 985–991.
- [112] Myélome multiple : DARZALEX (daratumumab), premier anticorps monoclonal anti-CD38. VIDAL,
https://www.vidal.fr/actualites/23429/myelome_multiple_darzalex_daratumuma_b_premier_antikorps_monoclonal_anti_cd38/ [cité 19 juin 2020].
- [113] **Plesner T, Krejcik J.** Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma. *Front Immunol*; 2018; 9.
- [114] **Abramson HN.** Monoclonal Antibodies for the Treatment of Multiple Myeloma: An Update. *Int J Mol Sci*; 2018 ; 19.
- [115] **Trudel S, Moreau P, Touzeau C.** Update on elotuzumab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: patients' selection and perspective. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 5813–5822.
- [116] **Radhakrishnan SV, Bhardwaj N, Steinbach M, et al.** Elotuzumab as a novel anti-myeloma immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 1751–1757.
- [117] **Tai Y-T, Anderson KC.** Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy* 2015; 7: 1187–1199.

- [118] **Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, et al.** Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. *Front Immunol*; 2020; 11.
- [119] **Sohail A, Mushtaq A, Iftikhar A, et al.** Emerging immune targets for the treatment of multiple myeloma. *Immunotherapy* 2018; 10: 265–282.
- [120] Fig. 2. Immune checkpoint inhibitors, the PD-1 pathway. PD-1 is an... ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Immune-checkpoint-inhibitors-the-PD-1-pathway-PD-1-is-an-immune-cellspecific-surface_fig1_318997728 [cité 24 juin 2020].
- [121] **Nishida H, Yamada T.** Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Myeloma: A Challenge to Develop Novel Targets. *J Oncol*; 2019.
- [122] **Kriegsmann K, Kriegsmann M, Cremer M, et al.** Cell-based immunotherapy approaches for multiple myeloma. *Br J Cancer* 2019; 120: 38–44.
- [123] **Palucka K, Banchereau J.** Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 265–277.
- [124] **Anguille S, Smits EL, Lion E, et al.** Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2014; 15: e257-267.
- [125] **Hoang M-D, Jung S-H, Lee H-J, et al.** Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy against Multiple Myeloma: From Bench to Clinic. *Chonnam Med J* 2015; 51: 1–7.
- [126] **Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, et al.** Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3640–3648.
- [127] **Afifi S, Michael A, Azimi M, et al.** Role of Histone Deacetylase Inhibitors in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Focus on Vorinostat and Panobinostat. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 1173–1188.

- [128] **Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, et al.** Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update. *Drugs* 2018; 78: 19–37.
- [129] **Chhabra S.** Novel Proteasome Inhibitors and Histone Deacetylase Inhibitors: Progress in Myeloma Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*; 2017. 10.
- [130] **Afifi S, Michael A, Azimi M, et al.** Role of Histone Deacetylase Inhibitors in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Focus on Vorinostat and Panobinostat. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 1173–1188.
- [131] **Yee AJ, Raje NS.** Panobinostat and Multiple Myeloma in 2018. *Oncologist* 2018; 23: 516–517.
- [132] **Tandon N, Ramakrishnan V, Kumar SK.** Clinical use and applications of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 35–44.
- [133] **Lemal R, Ravinet A, Moluçon-Chabrot C, et al.** Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. *Bulletin du Cancer* 2011; 98: 867–878.
- [134] **Herviou L, Cavalli G, Moreaux J.** Rôle de EZH2 comme biomarqueur dans le traitement personnalisé du myélome multiple. *Bulletin du Cancer* 2018; 105: 804–819.
- [135] **Alzrigat M, Jernberg-Wiklund H, Licht JD.** Targeting EZH2 in Multiple Myeloma—Multifaceted Anti-Tumor Activity. *Epigenomes*; 2018; 2.
- [136] **Chen C, Siegel D, Gutierrez M, et al.** Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2018; 131: 855–863.
- [137] **Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, et al.** Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 859–866.

- [138] **Bahlis NJ, Kotb R, Sebag M, et al.** Selinexor in Combination with Bortezomib and Dexamethasone (SdB) Demonstrates Significant Activity in Patients with Refractory Multiple Myeloma (MM) Including Proteasome-Inhibitor Refractory Patients: Results of the Phase I Stomp Trial. *Blood* 2016; 128: 977–977.
- [139] **Vaxman I, Sidiqi MH, Gertz M.** Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 2018; 11: 915–920.
- [140] **Vekemans M-C.** Nouveautés dans la prise en charge du Myélome multiple en 2017.
- [141] **Facon T.** Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2018; 202: 953–961.
- [142] **Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al.** European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232–242.
- [143] **Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.** Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1782–1791.
- [144] **Mateos M-V, San Miguel JF.** Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 498–507.
- [145] **Rajkumar SV.** Multiple Myeloma: Every Year a New Standard? *Hematol Oncol* 2019; 37: 62–65.
- [146] **Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al.** Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 353–367.

- [147] Les techniques de greffes - Les réponses possibles au traitement, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-reponses-possibles-au-traitement/Les-techniques-de-greffes> [cité 13 juin 2020].
- [148] **Gyan E, Gonçalves, AF3M.** Guide de Mobilisation de cellules souches pour mon Autogreffe.
- [149] **Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al.** Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3921–3929.
- [150] **Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al.** European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266.
- [151] **Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al.** Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment. *JCO* 2006; 24: 4472–4478.
- [152] **Jovenin N, Eche-Gass A, Chèze S, et al.** Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS. *Bulletin du Cancer* 2019; 106: 497–509.
- [153] **Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, et al.** Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 2148–2162.
- [154] **Hesketh PJ.** Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2482–2494.
- [155] **Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al.** Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2918–2926.

- [156] **Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al.** Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012; 61: 179–192.
- [157] **Mikhael J.** Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 241–245.
- [158] **Rajkumar SV, Kyle RA.** Progress in Myeloma - A Monoclonal Breakthrough. *N Engl J Med* 2016; 375: 1390–1392.
- [159] **Xavier CPR, Pesic M, Vasconcelos MH.** Understanding Cancer Drug Resistance by Developing and Studying Resistant Cell Line Models. *Curr Cancer Drug Targets* 2016; 16: 226–237.
- [160] **Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al.** Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546–1558.
- [161] **Kalff A, Spencer A.** The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. *Blood Cancer J* 2012; 2: e89.
- [162] **Robak P, Drozd I, Szemraj J, et al.** Drug resistance in multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 70: 199–208.
- [163] **Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.** Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106: 2837–2840.
- [164] **Duru AD, Sutlu T, Wallblom A, et al.** Deletion of Chromosomal Region 8p21 Confers Resistance to Bortezomib and Is Associated with Upregulated Decoy TRAIL Receptor Expression in Patients with Multiple Myeloma. *PLoS ONE* 2015; 10: e0138248.

- [165] **Sekiguchi N, Ootsubo K, Wagatsuma M, et al.** Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy. *Int J Hematol* 2014; 99: 288–295.
- [166] **Nass J, Efferth T.** Drug targets and resistance mechanisms in multiple myeloma. CDR. 2018.
- [167] **Bi C, Chng WJ.** MicroRNA: important player in the pathobiology of multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 521586.
- [168] **Gottesman MM.** Mechanisms of Cancer Drug Resistance. *Annual Review of Medicine* 2002; 53: 615–627.
- [169] **Abraham J, Salama NN, Azab AK.** The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 2015; 56: 26–33.
- [170] **Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA.** Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 178–194.
- [171] **Spets H, Strömberg T, Georgii-Hemming P, et al.** Expression of the bcl-2 family of pro- and anti-apoptotic genes in multiple myeloma and normal plasma cells: regulation during interleukin-6(IL-6)-induced growth and survival. *Eur J Haematol* 2002; 69: 76–89.
- [172] **Tu Y, Gardner A, Lichtenstein A.** The Phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT Kinase Pathway in Multiple Myeloma Plasma Cells: Roles in Cytokine-dependent Survival and Proliferative Responses. *Cancer Res* 2000; 60: 6763–6770.
- [173] **Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al.** NF- κ B as a Therapeutic Target in Multiple Myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277: 16639–16647.
- [174] **Nikesitch N, Ling SCW.** Molecular mechanisms in multiple myeloma drug resistance. *J Clin Pathol* 2016; 69: 97–101.

- [175] **Milani M, Rzymiski T, Mellor HR, et al.** The Role of ATF4 Stabilization and Autophagy in Resistance of Breast Cancer Cells Treated with Bortezomib. *Cancer Res* 2009; 69: 4415–4423.
- [176] **Baranowska K, Misund K, Starheim KK, et al.** Hydroxychloroquine potentiates carfilzomib toxicity towards myeloma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 70845–70856.
- [177] **Vogl DT, Stadtmauer EA, Tan K-S, et al.** Combined autophagy and proteasome inhibition: a phase 1 trial of hydroxychloroquine and bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma. *Autophagy* 2014; 10: 1380–1390.
- [178] **Assaraf YG, Brozovic A, Gonçalves AC, et al.** The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resist Updat* 2019; 46: 100645.
- [179] **Abdi J, Chen G, Chang H.** Drug resistance in multiple myeloma: latest findings and new concepts on molecular mechanisms. *Oncotarget* 2013; 4: 2186–2207.
- [180] **Sirohi B, Powles R.** Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363: 875–887.
- [181] **Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS.** Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 665–674.
- [182] **Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al.** Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 585–598.
- [183] **Seidl S, Kaufmann H, Drach J.** New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 557–564.
- [184] **Podar K, Tai Y-T, Davies FE, et al.** Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98: 428–435.

- [185] **Lin B, Podar K, Gupta D, et al.** The Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor PTK787/ZK222584 Inhibits Growth and Migration of Multiple Myeloma Cells in the Bone Marrow Microenvironment. *Cancer Res* 2002; 62: 5019–5026.
- [186] **Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, et al.** Cell Adhesion Mediated Drug Resistance (CAM-DR): Role of Integrins and Resistance to Apoptosis in Human Myeloma Cell Lines. *Blood* 1999; 93: 1658–1667.
- [187] **Bianchi G, Kumar S, Ghobrial IM, et al.** Cell Trafficking in Multiple Myeloma. *Open J Hematol*; 2012; 3,
- [188] **Yang Y, Chen Y, Saha MN, et al.** Targeting phospho-MARCKS overcomes drug-resistance and induces antitumor activity in preclinical models of multiple myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 715–726.
- [189] **Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al.** BM mesenchymal stromal cell–derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* 2013; 123: 1542–1555.
- [190] **Xu H, Han H, Song S, et al.** Exosome-Transmitted PSMA3 and PSMA3-AS1 Promote Proteasome Inhibitor Resistance in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1923–1935.
- [191] **Wang J, Hendrix A, Hernot S, et al.** Bone marrow stromal cell–derived exosomes as communicators in drug resistance in multiple myeloma cells. *Blood* 2014; 124: 555–566.
- [192] **van de Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al.** Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016; 127: 681–695.

- [193] **Nijhof IS, Groen RWJ, Lokhorst HM, et al.** Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia* 2015; 29: 2039–2049.
- [194] **Nijhof IS, Casneuf T, van Velzen J, et al.** CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood* 2016; 128: 959–970.
- [195] **Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al.** Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 2015.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

① D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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 ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 48

سنة: 2020

المستجدات العلاجية لمرض النقيوم المتعدد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيد ياسين دعاني

المزاد في 23 غشت 1995 بني ملال

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقيوم متعدد - مستجدات علاجية - علاج كيميائي ، علاج مناعي ، مقاومة الأدوية.

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيدة منى نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد أناس الجعدي
أستاذ في علم الدم البيولوجي