



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le

4 Février 2022

par

**BABOUOT Lisa**

Née le 18/02/1997 à Chenôve

**Le CAR-T Cells Abecma<sup>®</sup> (idecabtagene vicleucel) : nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du myélome multiple**

<b>JURY :</b>	<b>Mr ANDRES Cyrille</b>	<b>(Président)</b>
	<b>Mr COLLIN Bertrand</b>	<b>(Directeur)</b>
	<b>Mme FEDCHUK Larysa</b>	<b>(Membre invité)</b>



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourtent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



**Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA**

**Professeurs**

<b>CHAMBIN Odile</b>	Pharmacotechnie
<b>GROS Claude</b>	Chimie organique
<b>HEYDEL Jean-Marie</b> moléculaire	Biochimie, biologie
<b>LESNIEWSKA Eric</b>	Biophysique
<b>NEIERS Fabrice</b> enzymologie	Biochimie, biologie moléculaire,
<b>OFFER Anne-Claire</b>	Pharmacognosie
<b>TESSIER Anne</b>	Physiologie
<b>VERGELY-VANDRIESSE Catherine</b>	Physiologie, Physiopathologie

**PU-PH**

<b>BOULIN Mathieu</b>	Pharmacie clinique
<b>KOHLI Evelyne</b>	Immunologie, Virologie
<b>GIRODON François</b>	Hématologie

**Professeurs Emérites**

<b>BELON Jean-Paul</b>	Pharmacologie
<b>LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth</b>	Pharmacognosie
<b>ROCHETTE Luc</b>	Physiologie

**Maîtres de Conférences**

<b>ANDRES Cyrille</b>	Pharmacotechnie
<b>ASSIFAOU Ali</b>	Pharmacotechnie
<b>BASSET Christelle</b>	Immunologie, hématologie
<b>BERARD Véronique</b>	Pharmacotechnie
<b>BOUYER Florence</b>	Pharmacologie
<b>BOUYER Frédéric</b>	Chimie physique, Chimie générale
<b>BRUGUIERE Antoine</b>	Pharmacognosie
<b>CACHIA Claire</b>	Biomathématiques
<b>COLLIN Bertrand</b>	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
<b>DESBOIS Nicolas</b>	Chimie organique
<b>FAURE Philippe</b>	Biochimie générale et clinique
<b>GUERRIAUD Matthieu</b>	Droit pharmaceutique
<b>LEMAITRE Jean-Paul</b>	Bactériologie
<b>MELoux Alexandre</b>	Physiologie
<b>ROCHELET Murielle</b>	Chimie analytique
<b>SEGUY Nathalie</b>	Mycologie médicale, botanique
<b>VIENNEY Fabienne</b>	Biophysique
<b>WENDREMAIRE Maëva</b>	Toxicologie

**MCU-PH**

<b>CRANSAC Amélie</b>	Pharmacie clinique
<b>FAGNONI Philippe</b>	Pharmacie clinique
<b>SAUTOUR Marc</b>	Biodiversité végétale et fongique
<b>SCHMITT Antonin</b>	Pharmacologie, Pharmacie clinique

**ATER/Enseignants Contractuels**

<b>BARBIER Elodie</b>	Chimie analytique
-----------------------	-------------------

**PAST**

<b>BERNARD Dominique-Alain</b>
<b>CADOT Rachel</b>



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



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

**Proposition de jury déposée par :**

**Mme BABOUOT Lisa**

**en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.**

**Titre de la thèse : Le CAR-T Cells Abecma® (idecabtagene vicleucel): Nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du myélome multiple**

**Composition du jury :**

**Mr ANDRES Cyrille ..... Président**

**Mr COLLIN Bertrand ..... Directeur**

**Mme FEDCHUK Larysa..... Membre invité**

**Dijon, le  
Le Président du Jury,**

**Dijon, le  
Le Vice-Doyen,**

**Eric LESNIEWSKA**



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

# Remerciements

Aux membres du jury :

A **Mr. Andrès**, merci de m'avoir appris à aimer la galénique (ce n'était pas gagné). Merci aussi d'avoir donné un sens à mon parcours pharmaceutique en choisissant l'industrie, et merci surtout, de présider cette thèse.

A **Mr. Collin**, merci d'avoir expliqué en cours l'importance des CAR-T Cells dans l'avenir de la cancérologie. Cette entrée en matière a fait naître chez moi un intérêt tout particulier pour ces thérapies et a sans doute guidé le choix de ce sujet. Merci également d'avoir accepté de diriger cette thèse.

A **Larysa**, ma fidèle collègue. Merci pour ton soutien indéfectible durant mon année d'alternance. Merci de m'avoir fait découvrir les CAR-T Days et d'avoir toujours répondu présente quand j'avais besoin de toi. Je suis très touchée et fière que tu fasses partie de mon jury.

A tous mes autres collègues Celgene/BMS et particulièrement :

A **Sébastien, Agathe, Anaëlle, Sophie H. et Sophie P.** avec qui j'ai adoré découvrir le monde du myélome multiple et des CAR-T. Merci pour votre bienveillance, j'espère que nos chemins se recroiseront.

A mes amies pharmaciennes :

A **Laurine**, ma lolove. Merci de m'avoir supportée pendant tous ces TP et autres travaux de groupe. Je suis fière d'avoir été ton binôme. Merci pour tous ces fous-rires et souvenirs mémorables. T'as coincé l'auto ?

A **Fanny**, ma reuss, merci pour ta folie et ton rire si communicatif. Et merci, surtout, d'avoir réalisé mon rêve californien, je n'aurais aimé le partager avec personne d'autre. Bingo Bingo.

A **Marie**, ma baba, quelle rencontre... Tu es une amie en or. Merci pour ton soutien et ton humour que j'aime tant. Les Babouot ont fait les démarches pour t'adopter.

A **Candice**, mon dragouni, 12 ans d'amitié et des centaines de souvenirs ensemble. Merci pour toutes ces discussions et toutes ces soirées.

A **Clara**, merci d'avoir accepté d'être avec le pire binôme de ronéo de l'histoire. Tu as été si patiente avec moi, merci pour ta gentillesse, ta douceur et ta bienveillance.

A **Caroline**, merci pour tes conseils et ta présence. J'ai des centaines de souvenirs qui me reviennent... merci pour cette chute le premier jour de PH2...

A mon **Woody**, nos souvenirs d'enfance chez mamie resteront toujours des moments de grâce. Merci d'avoir cogéré notre institut de beauté imaginaire pendant toutes ces années. Ti amo.

A mes anciennes coéquipières et sœurs de cœur, **Bérénice, Jeanne, Manon, Emma, Léa R. et Léa F.** vous êtes ce que le sport peut apporter de mieux. J'ai vécu mes plus belles émotions avec vous, je serai toujours à vos côtés même en dehors des terrains.

A **Audrey**, ma meilleure amie, merci d'avoir toujours les mots et de me comprendre mieux que personne. Merci pour tes relectures, tes conseils et ton écoute, je suis tellement chanceuse d'avoir une amie si loyale, drôle et intelligente. Merci de m'avoir appris que chaque combat se gagne d'abord dans la tête. Notre rencontre ne doit rien au hasard.

A **Théo**, mon âme-sœur et bien plus encore. Merci pour ta patience, ton soutien, ton amour et ton sens de l'orientation. Merci également de supporter toutes mes phobies et autres peurs disproportionnées. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve. Pour de vrai.

A **ma famille dijonnaise, niçoise et montpelliéraine.** Même si certains sont loin par les kilomètres, vous êtes si importants pour moi.

A **Roukiki**, le chat de ma vie.

A **mon frère Paul**, merci d'avoir supporté nos longues discussions pharmaceutiques à table et d'avoir largement contribué à ma formation footballistique. J'ai de la chance d'être ta petite sœur.

A ceux qui ne sont plus, mais qui sont encore si présents, **mamie, papy**, vous demeurez à mes côtés.

A **mes parents**, merci d'être vous et d'avoir fait de moi votre fille. Impossible aujourd'hui de ne pas penser à l'enfant que j'étais, à qui vous avez toujours prouvé que pharmacien était un métier formidable. Merci de m'avoir poussée, sur un terrain de sport ou à l'école, à toujours donner le meilleur de moi-même. Notre famille est le socle de ma vie. Je vous dois tout.

# Table des matières

<b>Table des tableaux</b> .....	<b>11</b>
<b>Table des figures</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>16</b>
<b>I – Le myélome multiple</b> .....	<b>17</b>
I.1. Définition .....	17
I.2. Epidémiologie .....	17
I.2.1. Données d'épidémiologie.....	17
I.2.2. Facteurs de risques .....	18
I.3. Physiopathologie .....	19
I.3.1. De la cellule souche pluripotente au plasmocyte malin.....	19
I.3.2. Les mutations génétiques .....	20
I.3.3. Le rôle du microenvironnement médullaire .....	20
I.3.4. Le rôle du système immunitaire .....	21
I.4. Diagnostic.....	21
I.4.1. Manifestations cliniques .....	21
I.4.2 Circonstances de découverte.....	23
I.4.3. Examens devant une suspicion de myélome multiple.....	23
I.4.4. Bilan complémentaire pour évaluer le pronostic .....	26
I.5. Prise en charge .....	27
I.5.1. La stratégie thérapeutique .....	27
I.5.2. Les principales molécules utilisées .....	27
I.5.3. Les traitements en première ligne.....	29
I.5.4. Les traitements en deuxième ligne .....	31
I.5.5. Les traitements à partir de la troisième ligne.....	32
I.6. Complications .....	32
I.6.1. Atteinte rénale.....	32
I.6.2. Atteintes neurologiques .....	33
I.6.3. Infections.....	33
I.6.4. Evènements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) .....	33

I.6.5. Hémorragies .....	34
I.6.6. Localisations extra-osseuse du MM.....	34
I.6.7. Cancers secondaires .....	34
I.7. Suivi du myélome multiple.....	35
I.7.1. Evolution de la maladie.....	35
I.7.2. Evaluation de la réponse aux traitements .....	35
I.7.3. Education thérapeutique du patient .....	36
<b>II - Le CAR-T Abecma® dans le traitement du myélome multiple.....</b>	<b>37</b>
II.1. La technologie CAR-T .....	37
II.1.1. Qu'est-ce qu'un CAR-T ? .....	37
II.1.2. Statut réglementaire d'un CAR-T .....	38
II.1.3. Les différentes générations de CAR-T .....	39
II.1.4. La cible d'Abecma® : le BCMA.....	40
II.2. Structure d'Abecma® .....	40
II.2.1. Le domaine de liaison à l'antigène.....	41
II.2.2. Le spacer .....	41
II.2.3. Le domaine transmembranaire .....	41
II.2.4. Les domaines intracellulaires.....	41
II.3. La fabrication d'Abecma® .....	42
II.3.1. La leucaphérèse .....	42
II.3.2. L'activation .....	43
II.3.3. La transduction .....	43
II.3.4. L'expansion.....	44
II.3.5. L'administration au patient .....	44
II.3.6. La surveillance .....	45
II.4. L'étude KarMMa : étude pivot pour Abecma®.....	45
II.4.1. Caractéristiques de l'étude de phase II.....	46
II.4.2. Caractéristiques des patients inclus.....	47
II.4.3. Résultats d'efficacité .....	49
II.4.4. Résultats de tolérance .....	51
II.5. Les effets indésirables et complications .....	53
II.5.1. Syndrome de relargage des cytokines.....	53
II.5.2. Effets neurologiques .....	56
II.5.3. Autres effets indésirables.....	58
II.5.4. Le plan de gestion de risque associé aux CAR-T .....	58

II.6. Les principaux défis pour Abecma® et les CAR-T .....	59
II.6.1. L'accréditation des centres CAR-T .....	59
II.6.2. La coordination entre les différents acteurs .....	61
II.6.3. Les critères d'éligibilité d'un patient .....	61
II.6.4. La gestion des coûts .....	62
II.6.5. Le suivi des patients à long terme.....	63
<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>67</b>

## Table des tableaux

- Tableau 1 : Évolution des taux d'incidence du myélome multiple/plasmocytome entre 1995 et 2018 en France métropolitaine par sexe et par âge (8)
- Tableau 2 : Les différentes formes cliniques du myélome multiple et leurs définitions (2)
- Tableau 3 : Le score pronostique international révisé (R-ISS 2014) (15)
- Tableau 4 : Description des immunomodulateurs utilisés dans le myélome multiple (23)
- Tableau 5 : Description des inhibiteurs du protéasome utilisés dans le myélome multiple (24)
- Tableau 6 : Description des anticorps monoclonaux anti-CD38 utilisés dans le myélome multiple (24)
- Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients dans KarMMa2 à l'inclusion (31)
- Tableau 8 : Résumé de l'efficacité basée sur l'étude KarMMa (31)
- Tableau 9 : Résultats de tolérance par effets indésirables dans KarMMa (53)
- Tableau 10 : Détermination du grade des CRS et recommandations de prise en charge (31)
- Tableau 11 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge (31)

## Table des figures

- Figure 1 : Différenciation des cellules souches hématopoïétiques
- Figure 2 : Mécanismes d'atteintes osseuses dans le myélome multiple (21,22)
- Figure 3 : Pic monoclonal en zone gammaglobuline à l'électrophorèse des protéines sériques (37)
- Figure 4 : Corrélation entre le score pronostic R-ISS et la survie des patients (SG et PFS) (15)
- Figure 5 : Evolution des traitements utilisés dans le myélome multiple ces 30 dernières années (21)
- Figure 6 : Evolution du myélome multiple dans le temps (22)
- Figure 7 : Mécanisme d'activation des CAR-T (38)
- Figure 8 : Evolution des CAR-T au fil des générations (45)
- Figure 9 : Les différentes étapes de fabrication d'Abecma® (52)
- Figure 10 : Etapes de transduction via des vecteurs viraux (33)
- Figure 11 : Design de l'étude de phase 2 KarMMa
- Figure 12 : Traitements des patients dans KarMMa2

## Liste des abréviations

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN :	Acide Ribonucléique
ARS :	Agence Régionale de Santé
AITH :	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCMA :	B-Cell Maturation Antigen (Antigène de maturation des lymphocytes B)
CAR-T :	Chimeric Antigenic Receptor – T (Récepteur antigénique chimérique)
CAT :	Committee for Advanced Therapies (Comité des Thérapies Innovantes)
CD38 :	Cluster of Différenciation 38 (Cluster de Différenciation 38)
CHMP :	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des Médicaments à Usage Humain)
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CM1/CM2 :	Costimulatory molecule 1/2 (Molécule de costimulation)
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRAB :	Calcium elevation, Renal insufficiency, Anemia, Bone disease (Hypercalcémie, Insuffisance Rénale, Anémie, Atteinte Osseuse)
CRS :	Cytokines Release Syndrome (Syndrome de Relargage des Cytokines)
CSH :	Cellules Souches Hématopoïétiques
DGOS :	Direction Générale de l'Offre de Soins
DIM :	Département de l'Information Médicale
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
EBMT :	European Society for Blood and Marrow Transplant (Société Européenne de la Transplantation Sanguine et de Moelle Osseuse)
EFS :	Établissement Français du Sang
EHA :	European Hematology Association (Association Européenne d'Hématologie)

EIs :	Effets Indésirables
EMA :	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
EPS :	Electrophorèse des Protéines Sériques
ESMO :	European Society for Medical Oncology (Société Européenne d'Oncologie Médicale)
ETEV :	Evènements Thrombo-Emboliques Veineux
FDG :	FluoroDesoxyGlucose
G-CSF :	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes)
HCB :	Haut Conseil des Biotechnologies
iFISH:	Interphase Fluorescent In Situ Hybridation
Ig :	Immunoglobuline
IL6 :	Interleukine 6
IMiDs :	Immunomodulateurs
IP/PI :	Inhibiteur du Protéasome / Proteasome inhibitor
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ISS :	International Staging System (Système International de Stadification)
IV :	Intraveineuse
LT :	Lymphocytes T
LDH :	Lactate Déshydrogénase
LYSA :	Lymphoma Study Association (Association sur l'étude des lymphomes)
LYSARC :	Lymphoma Academic Research Organisation (Organisation de recherche académique sur le lymphoma)
MM :	Myélome Multiple
MGUS :	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée)
MTI :	Médicament de Thérapie Innovante
MRD :	Minimal Residual Disease (Maladie Résiduelle Minimale)
NK :	Natural Killer

OGM :	Organisme Génétiquement Modifié
OS :	Overall Survival (Survie Globale ou SG)
PASS :	Post-Authorisation Safety Study (Étude de Sécurité Post-Autorisation)
PBMC :	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Cellules Mononuclées du Sang Périphérique)
PFS :	Progression Free Survival (Survie Sans Progression ou SSP)
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
QOL :	Quality Of Life (Qualité De Vie)
RC :	Réponse Complète
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCs :	Réponse Complète stricte
R-ISS :	Revised International Staging System (Système International de Stadification Révisé)
RP :	Réponse Partielle
RRMM :	Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire)
scFv :	single-chain variable Fragment (Fragment variable à chaîne unique)
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
TNF :	Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumorale)
USI :	Unité de Soins Intensif
UTC :	Unité de Thérapie Cellulaire
VS :	Vitesse de Sédimentation

# Introduction

Le myélome multiple (MM) est une maladie grave et complexe dont l'incidence progresse d'année en année en France. Cette hémopathie maligne se développe dans la moelle osseuse et se caractérise par des phases de plateaux et de rechutes. Le myélome multiple reste une maladie incurable malgré de grandes avancées thérapeutiques ces vingt dernières années comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les immunomodulateurs (IMiDs), les inhibiteurs du protéasome (IP) et les anticorps anti-CD38 (Cluster de différenciation 38). Les hématologues sont aujourd'hui confrontés à un vaste choix de molécules en première ligne. Cependant, ils se retrouvent dans des impasses thérapeutiques chez des patients en rechute après quatre ou cinq lignes de traitement pour qui peu d'alternatives sont disponibles.

Au même titre que certains lymphomes il y a deux ans, le myélome multiple connaît aujourd'hui une révolution thérapeutique avec l'arrivée sur le marché du premier CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T) cells Abecma<sup>®</sup> (idecabtagene vicleucel). Cette immunothérapie, basée sur les propres lymphocytes T (LT) des patients qui sont modifiés génétiquement puis réinjectés, est très prometteuse. Il s'agit d'une forme de médecine personnalisée dans laquelle chaque CAR-T est produit pour un seul patient. Le produit fini est conditionné en une ou plusieurs poches de perfusion contenant une dispersion cellulaire de 260 à 500 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T viables CAR-positifs.

En 2021, Bristol-Myers-Squibb est le premier laboratoire à mettre sur le marché un CAR-T dans le myélome multiple. L'essai pivotal KarMMa dans lequel 72 % des patients ont eu des réponses rapides, profondes et durables a permis d'obtenir une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte suivie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) octroyée fin 2021. Abecma<sup>®</sup> est ainsi autorisé et indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire (RRMM) ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Ce médicament de Thérapie Innovante (MTI) s'accompagne d'une complexité logistique et d'une très grande rigueur dans le suivi des patients. En effet, les CAR-T sont associés à un risque de toxicité grave pouvant mettre en danger la vie des malades ; les principaux effets indésirables redoutés sont le syndrome de relargage des cytokines et les neurotoxicités. La thérapie CAR-T est donc prometteuse mais nécessite un engagement total de la part du laboratoire, des autorités et des équipes soignantes pour garantir qualité, efficacité et sécurité aux patients.

Cette thèse développera dans une première partie le myélome multiple puis elle abordera le CAR-T Cells Abecma<sup>®</sup>, de son développement à sa commercialisation.

# I – Le myélome multiple

## I.1. Définition

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne lymphoïde. Cette pathologie se caractérise par l'accumulation dans la moelle osseuse de plasmocytes tumoraux et par la production excessive d'une immunoglobuline monoclonale (ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale) orchestrée par ces plasmocytes (1,2). Les signes cliniques du myélome multiple sont principalement liés à ces deux composantes. En effet, l'expansion de plasmocytes malins envahit et étouffe progressivement la moelle osseuse, cet envahissement est nocif à la fois pour l'hématopoïèse et pour la structure osseuse (3). L'accumulation d'immunoglobuline monoclonale complète ou non est quant à elle responsable d'altération de la fonction rénale mais aussi d'hyperviscosité sanguine et d'amylose (3).

Dans 85% des cas de MM, les plasmocytes tumoraux sécrètent une immunoglobuline (Ig) complète et dans 15% des cas, le MM est dit « à chaîne légère », les plasmocytes tumoraux ne produisent alors qu'une Ig incomplète appelée protéine de Bence-Jones (2).

Le myélome multiple se caractérise par la succession de phases de plateaux et de rechutes et tend à devenir chronique. Dans la plupart des cas, il est précédé d'un état prémyélomateux nommé Gammopathie Monoclonale d'Origine Indéterminé (ou MGUS) (4).

## I.2. Epidémiologie

### I.2.1. Données d'épidémiologie

Le MM représente moins de 2% de l'ensemble des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes (2) ; ce qui le classe 2<sup>ème</sup> sur la liste des cancers du sang par ordre de fréquence, après le lymphome non hodgkinien (5).

En France, sa prévalence est de 16 000 patients avec une incidence qui ne cesse d'augmenter (6,7).

Le myélome multiple est une hémopathie du sujet âgé. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Il peut cependant toucher des sujets plus jeunes puisque certains patients sont diagnostiqués avant 40 ans (2). Le myélome multiple n'existe pas chez l'enfant (1).

Tableau 1 : Évolution des taux d'incidence du myélome multiple/plasmocytome entre 1995 et 2018 en France métropolitaine par sexe et par âge (8)

Age (années)	Homme		Femme	
	Taux* en 1995	Taux* en 2018	Taux* en 1995	Taux* en 2018
40	0,9	1,2	0,7	1,1
50	4,2	5,4	3,7	3,8
60	11,1	14,1	9,6	9,0
70	22,8	29,1	17,5	21,1
80	38,0	48,6	28,4	37,1

\* : taux d'incidence exprimé pour 100 000 personnes-années.

Le taux de survie à 5 ans est désormais proche des 50% grâce à l'amélioration continue de la prise en charge et la découverte de nouveaux traitements (2). Ce chiffre classe le MM parmi les cancers de pronostic intermédiaire (9).

La prise en charge des patients s'est en effet nettement améliorée depuis les années 90 grâce à la greffe de cellules souches ainsi que l'arrivée de nouvelles molécules comme les immunomodulateurs (thalidomide puis lénalidomide et pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (ex bortézomib) et plus récemment les anticorps monoclonaux anti-CD38 (ex daratumumab).

Le MM connaît aujourd'hui une nouvelle révolution avec l'arrivée sur le marché du CAR-T cells Abecma® dont les résultats d'efficacité sont très prometteurs, cette nouvelle thérapie sera développée dans la seconde partie de ce travail.

## **I.2.2. Facteurs de risques**

Plusieurs facteurs de risque du MM sont évoqués et pourraient agir conjointement :

- L'âge : l'incidence augmente avec l'âge
- L'historique personnel : les personnes ayant des antécédents de plasmacytome osseux solitaire sont plus exposées
- Les radiations ionisantes causées par des expositions accidentelles (2)
- L'exposition à des toxiques tels que les pesticides, les herbicides, l'amiante, le benzène, les solvants organiques ou dérivés (5)
- Le sexe masculin (légère prédominance) (5)
- L'origine ethnique : sa fréquence est deux fois plus élevée chez les personnes noires que chez les personnes blanches. Les raisons de cette situation ne sont pas encore comprises, bien que la maladie semble également plus fréquente au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et dans le bassin méditerranéen (4)

## I.3. Physiopathologie

### I.3.1. De la cellule souche pluripotente au plasmocyte malin

Pour toutes les cellules sanguines, le processus d'hématopoïèse débute par les Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH). Ces cellules donnent naissance à deux types de cellules (cf Figure 1) :

- Les **cellules souches myéloïdes** qui développeront les granulocytes (ou polynucléaires), les érythrocytes, les monocytes et les plaquettes
- Les **cellules souches lymphoïdes** qui développeront les lymphocytes B, T et NK

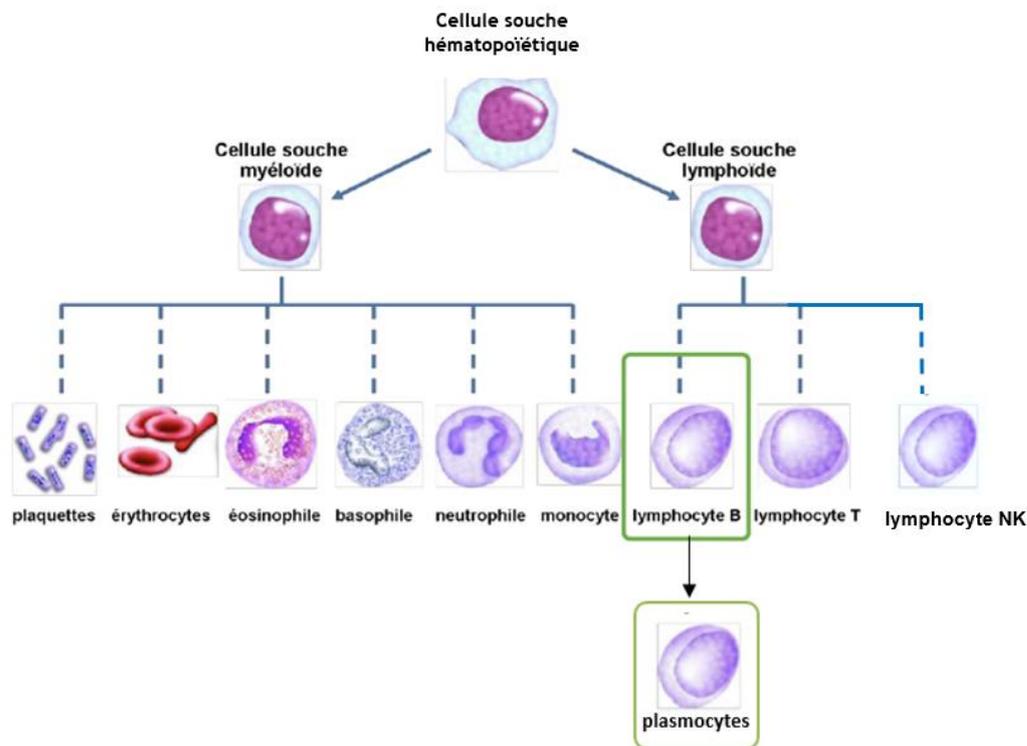


Figure 1 : Différenciation des cellules souches hématopoïétiques

Les plasmocytes sont les cellules les plus différenciées de la lignée lymphoïde B. En effet, à la suite d'une stimulation par un antigène spécifique, les lymphocytes B se différencient en cellules mémoires d'une part et en plasmocytes d'autre part. Les plasmocytes sont spécialisés dans la synthèse d'immunoglobuline (ou anticorps) spécifique de l'antigène. Contrairement aux cellules mémoires, ils ont une demi-vie courte et une fois l'antigène éliminé, ils meurent par le processus d'apoptose.

Dans le myélome multiple, les plasmocytes tumoraux ont perdu leur capacité de mourir par apoptose et s'accumulent dans la moelle osseuse (6). L'immortalisation des plasmocytes est l'une des principales caractéristiques du MM (3).

### **I.3.2. Les mutations génétiques**

Plusieurs anomalies génétiques ont été mises en évidence dans le myélome multiple. Même si la relation de cause à effet n'est pas linéaire, ces anomalies cytogénétiques primaires et secondaires sont importantes à comprendre puisqu'elles peuvent influencer l'évolution de la maladie, la réponse au traitement et le pronostic.

- Certaines anomalies concernent **le nombre de chromosomes** (4) : environ 55% des MM sont hyperdiploïdes (c'est-à-dire que leurs cellules comportent entre 48 et 72 chromosomes). Dans ce groupe s'observent des trisomies touchant différents chromosomes (notamment 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21)
- D'autres anomalies sont des **réarrangements chromosomiques** tels que des translocations, ou des délétions. Les translocations impliquant le chromosome 14 sont les plus fréquentes : t(11 ;14), t(4 ;14) et t(14 ;16). La délétion la plus récurrente est la délétion du bras court du chromosome 17 (del17p) (5)

Ces anomalies touchent des oncogènes et anti-oncogènes impliqués dans la régulation de la croissance et de la survie des cellules.

Au fil de l'évolution du clone plasmocytaire, les anomalies chromosomiques et génétiques additionnelles qui s'accumulent génèrent une surexpression de nombreux facteurs anti-apoptotiques, une surexpression des facteurs impliqués dans la prolifération et la survie des cellules, des phénomènes de chimiorésistance, une croissance des cellules myélomateuses (10) et une surexpression des molécules d'adhésion à leur surface.

### **I.3.3. Le rôle du microenvironnement médullaire**

En condition physiologique, le microenvironnement médullaire joue un rôle dans la suppression des tumeurs. Celui-ci est constitué de (11) :

- Cellules stromales
- Ostéoblastes et ostéoclastes
- Cellules du système immunitaire
- Cellules endothéliales

Ces différentes cellules communiquent entre elles et avec les cellules myélomateuses via des molécules d'adhésion (contact direct) et via des cytokines et/ou facteurs de croissance (contact indirect) (11).

Dans le cas d'un myélome multiple, les interactions directes ou indirectes entre ces cellules activent différentes voies de signalisation. Ces voies vont favoriser la survie des plasmocytes malins, l'échappement des cellules myélomateuses à la surveillance immunitaire, l'angiogenèse, la destruction osseuse et la résistance aux chimiothérapies (11). De plus dans le myélome multiple, l'interleukine 6 (IL6) qui est la principale cytokine impliquée dans les interactions cellules myélomateuses et cellules stromales, intervient comme facteur de croissance des plasmocytes mais aussi et surtout comme facteur de survie de ces cellules (12).

### **I.3.4. Le rôle du système immunitaire**

Au-delà de ce microenvironnement médullaire, le système immunitaire joue aussi un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Dans le myélome multiple comme dans beaucoup d'autres maladies chroniques, le phénomène d'immunodéficience apparaît au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Cette immunodéficience se manifeste par de nombreux dysfonctionnements au niveau des cellules immunitaires qui ne vont plus jouer leur rôle de surveillance et de défense. C'est le cas des cellules T, des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules NK (13).

Les cellules NK jouent un rôle primordial aux stades précoces de la maladie dans le contrôle du clone des plasmocytes malins. Cependant, lorsque le myélome multiple évolue et s'aggrave, l'action cytotoxique des cellules NK envers les cellules myélomateuses est progressivement affaiblie. Cette altération conduit à une surveillance immunitaire défectueuse et à une incapacité de développer une réponse immunitaire adaptée (13).

L'apparition d'immunothérapies dans le traitement du myélome multiple ces dernières années montre l'importance du système immunitaire dans le développement de la maladie.

## **I.4. Diagnostic**

### **I.4.1. Manifestations cliniques**

Comme nous l'avons vu précédemment, les signes cliniques et biologiques observés dans le MM sont le résultat de l'accumulation des plasmocytes malins au niveau médullaire et de la surproduction par ces plasmocytes d'une Ig (complète ou non) (5).

Cet envahissement de la moelle osseuse a des conséquences sur l'hématopoïèse et sur la structure osseuse des patients. On observe ainsi :

- Une diminution de l'hématopoïèse pouvant toucher l'ensemble des lignées à la fois qualitativement et quantitativement. Cela induit peu à peu : une anémie, une neutropénie et une thrombopénie (surtout à un stade avancé de la maladie) (14)
- Une hypogammaglobulinémie (perte de la capacité à produire des anticorps polyclonaux normaux) qui augmente le risque d'infection
- Un déséquilibre osseux qui génère : des lésions lytiques, des douleurs, des fractures pathologiques, des tassements vertébraux et une hypercalcémie

L'accumulation de l'immunoglobuline monoclonale produite en grande quantité par les plasmocytes malins peut être responsable (3) :

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

En pratique, les principaux symptômes cliniques sont la fatigue (liée à l'anémie mais qui peut être aussi une manifestation de l'hypercalcémie) et les douleurs osseuses (5). Ces douleurs touchent principalement le rachis, les côtes et le bassin. Le tableau osseux marque toutes les étapes de la maladie : en diminution lors des phases de réponse au traitement, il réapparaît souvent lors des rechutes ou des phases de progression (5). Plus de 70% des patients auront des fractures pathologiques au cours de l'évolution de la maladie (10).

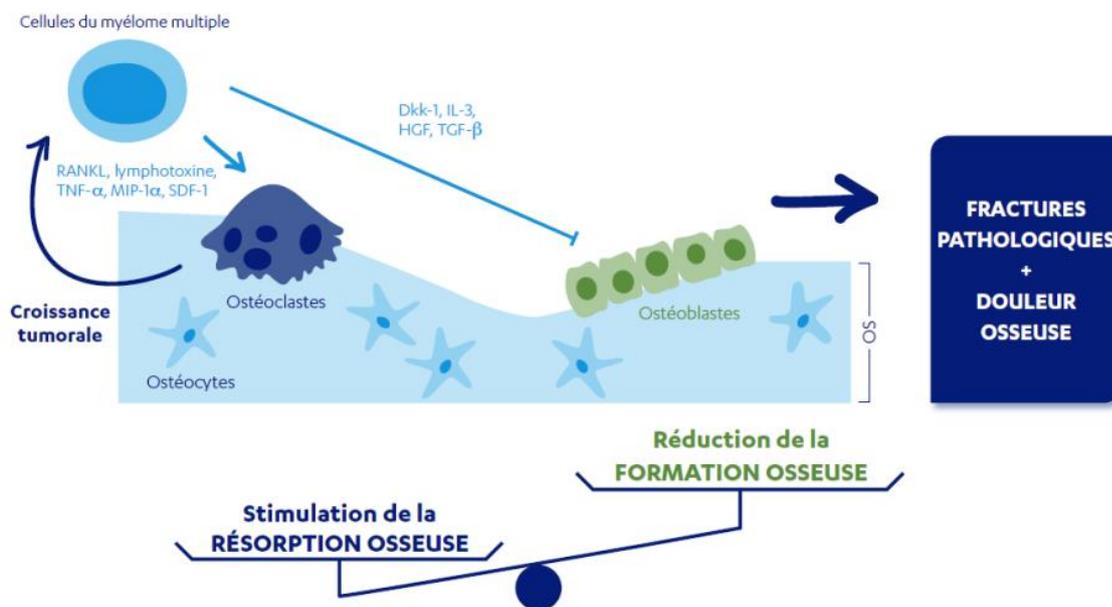


Figure 2 : Mécanismes d'atteintes osseuses dans le myélome multiple (21,22)

La destruction osseuse fait l'objet d'un véritable cercle vicieux dans lequel la résorption osseuse, en libérant des facteurs de croissance, stimule la croissance des cellules myélomateuses, ce qui va majorer à son tour la destruction osseuse.

### **I.4.2 Circonstances de découverte**

Le MM peut être découvert de manière inattendue lors d'examens biologiques ou radiologiques ou être suspecté devant des symptômes cliniques comme une fatigue prolongée et importante et/ou des douleurs osseuses persistantes non calmées par la prise d'antalgiques (2). Il peut également être évoqué lors d'un examen d'imagerie où l'on retrouve des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale, une ostéoporose avec fracture ou dans le cadre du suivi d'un MGUS.

Devant ces premiers signes, le médecin demandera des examens complémentaires pour poser définitivement son diagnostic.

### **I.4.3. Examens devant une suspicion de myélome multiple**

Le premier examen à réaliser est un hémogramme. En cas de MM, il montrera les résultats suivants :

- Une anémie qui est généralement normochrome (le pourcentage d'hémoglobine contenu dans les globules rouges est normal) normocytaire (le

volume d'érythrocytes est normal) et arégénérative (le taux de réticulocytes est faible). Cette anémie peut être aggravée par la diminution de la production rénale d'érythropoïétine (5,3)

- Une numération plaquettaire et leucocytaire le plus souvent normale
- Une vitesse de sédimentation (VS) très augmentée (1)

Le patient doit également faire un bilan immuno-chimique en commençant par un dosage des protéines totales. Si ce dosage est élevé on réalise une Électrophorèse des Protéines Sériques (EPS) qui permet de détecter la présence d'un pic pointu le plus souvent dans la zone des gammaglobulines (cf Figure 3) évoquant la présence d'une immunoglobuline monoclonale sécrétée par les plasmocytes malins (ce pic n'est pas présent dans le cas de MM à chaînes légères ou non sécrétant) (2).

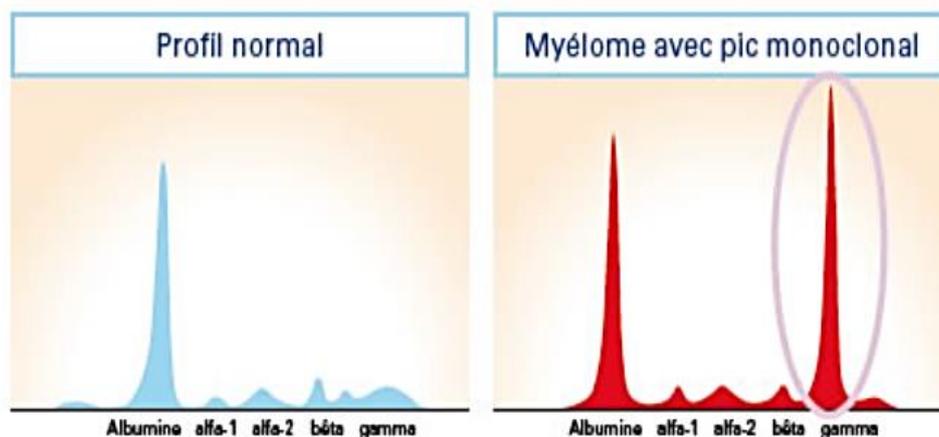


Figure 3 : Pic monoclonal en zone gammaglobuline à l'électrophorèse des protéines sériques (37)

On réalise ensuite une immunofixation des protéines sériques pour faire le typage de la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Il s'agit le plus souvent d'une IgG (55% des cas) ou d'une IgA (25% des cas) (2). La classe de chaîne légère est de nature kappa ( $\kappa$ ) dans deux tiers des cas et de nature lambda ( $\lambda$ ) dans un tiers des cas (1).

Au-delà des analyses sanguines, le patient réalise également des analyses urinaires avec une protéinurie des 24h ; en cas d'anomalie, on réalise en complément une électrophorèse des protéines urinaires. Cet examen permet de rechercher la présence d'une chaîne légère monoclonale dans les urines (protéine de Bence-Jones) qui sera par la suite typée par immunofixation des protéines urinaires (10).

Le caractère symptomatique du myélome multiple repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par les critères CRAB (2) :

- C : pour hypercalcémie
- R : pour insuffisance rénale

- A : pour anémie
- B : pour atteinte osseuse (Bone)

La confirmation du diagnostic se fera grâce à un myélogramme. Il est réalisé par ponction médullaire (sternal ou iliaque). En cas de MM, il montrera une infiltration plasmocytaire au niveau quantitatif ( $\geq 10\%$  de plasmocytes) et/ou qualitatif (2).

Le diagnostic de myélome multiple est ainsi posé en fonction de deux critères principaux (2) :

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines
- la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %

Enfin, un bilan d'imagerie est effectué pour localiser d'éventuelles lésions osseuses. Il est fréquent d'observer des lésions lytiques bien délimitées et arrondies (3). Il s'agit le plus souvent de radiographies de l'ensemble du squelette ainsi qu'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), un scanner ou une TEP au FDG (Tomographie par Emission de Positrons au FluoroDesoxyGlucose) dans certains cas.

Les différentes formes cliniques du myélome multiple sont les suivantes :

Tableau 2 : Les différentes formes cliniques du myélome multiple et leurs définitions (2)

<b>MGUS</b>	Pas de critères CRAB	Immunoglobuline monoclonale détectée mais $< 30\text{g/L}$ si IgG  <b>Et</b>  Plasmocytose médullaire $< 10\%$
<b>Myélome multiple asymptomatique</b>	Pas de critères CRAB	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux $> 30\text{g/L}$ si IgG ou IgA ou IgD monoclonale  <b>Et</b>  Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
<b>Myélome multiple symptomatique</b>	Critères CRAB	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines  <b>Et</b>  Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$

#### **I.4.4. Bilan complémentaire pour évaluer le pronostic**

Une fois le diagnostic confirmé par les examens décrits précédemment, le patient réalise un bilan complémentaire pronostic pour permettre aux médecins d'adapter la prise en charge en fonction du score (I, II ou III).

Ce bilan va permettre de classer les patients selon un score pronostique international (R-ISS, Revised International Staging System). Cette classification se base sur le score ISS 2005 utilisé depuis de nombreuses années mais intègre en plus les mutations chromosomiques détectées par iFISH (Interphase Fluorescent In Situ Hybridation) et le taux de Lactate Déshydrogénase (LDH) (15,16).

Tableau 3 : Le score pronostique international révisé (R-ISS 2014) (15)

	<b>Stade I</b> (myélome multiple de faible masse tumorale)	<b>Stade II</b> (myélome multiple de masse tumorale intermédiaire)	<b>Stade III</b> (myélome multiple de forte masse tumorale)
<b>Critères</b>	Albumine $\geq$ 3,5 g/dL et $\beta$ 2-microglobuline < 3,5mg/L  LDH normal  Absence de t(4; 14), t(14; 16) ou del(17p)	Ni stade I, ni stade III	$\beta$ 2-microglobuline $\geq$ 5,5 mg/L +  LDH élevé  <b>OU</b>  Présence del (17p) et/ou t(4; 14) et/ou t(14; 16)
<b>Survie à 5 ans</b>	82%	62%	40%
<b>Survie sans progression à 5 ans</b>	55%	36%	24%

Plusieurs études cliniques ont démontré une corrélation entre ce score R-ISS et la survie (survie globale et survie sans progression) comme illustré sur les courbes ci-dessous.

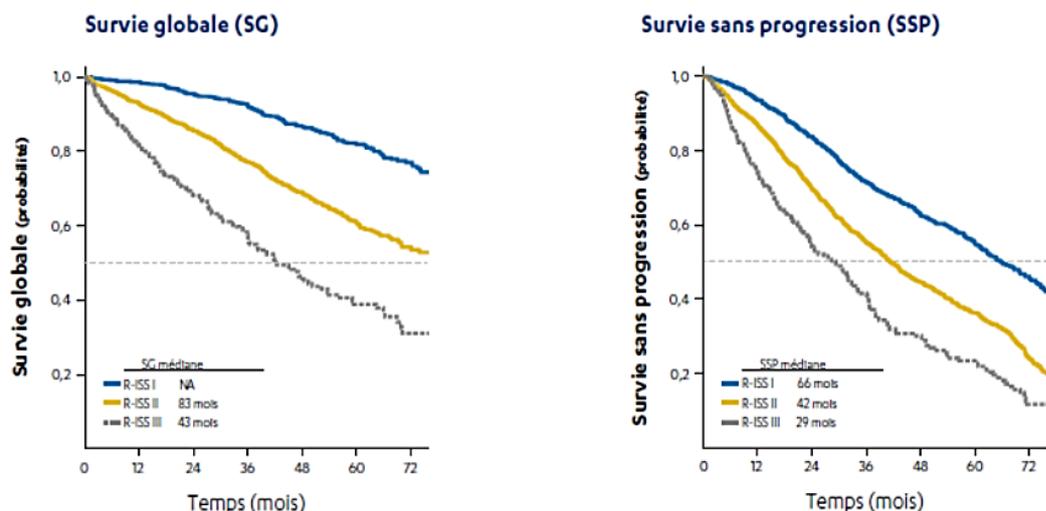


Figure 4 : Corrélation entre le score pronostic R-ISS et la survie des patients (SG et PFS) (15)

On remarque ainsi que plus le score R-ISS est important plus la survie globale et la survie sans progression diminue.

## **I.5. Prise en charge**

### **I.5.1. La stratégie thérapeutique**

La prise en charge du MM symptomatique dépend de l'âge du patient et de son éligibilité à l'autogreffe de CSH. Cette autogreffe est le traitement de référence mais s'accompagne d'une chimiothérapie intensive que le patient doit être capable de supporter. Elle est donc actuellement réservée aux personnes âgées de moins de 65 ans ayant un bon état de forme général. Les patients de plus de 65 ans se voient proposer un traitement moins intensif qui a fait la preuve de son efficacité et qui est plus facilement toléré (20). Ces deux stratégies seront détaillées par la suite.

### **I.5.2. Les principales molécules utilisées**

La prise en charge du myélome multiple et les traitements utilisés ont beaucoup évolué ces dernières années. En effet, depuis les années 2000, de nombreuses molécules sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique existant en améliorant le pronostic des patients.

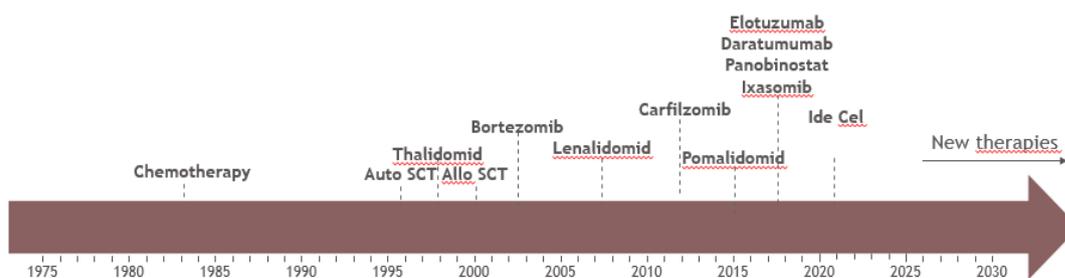


Figure 5 : Evolution des traitements utilisés dans le myélome multiple ces 30 dernières années (21)

Aujourd'hui le traitement du MM comprend 3 classes principales :

- Les immunomodulateurs (cf Tableau 4)
- Les inhibiteurs du protéasome (cf Tableau 5)
- Les anticorps monoclonaux anti-CD38 (cf Tableau 6)

D'autres classes thérapeutiques sont souvent associées :

- Les agents alkylants : le Melphalan est le plus utilisé mais le Cyclophosphamide peut également être prescrit
- Les corticoïdes : la Prednisone et la Dexaméthasone essentiellement

De nouvelles classes thérapeutiques ont récemment obtenu leur ATU ou leur AMM, c'est le cas du Belantamab Mafodotin (Blenrep®), du Selinexor (Xpovio®) et du CAR-T Idecabtagene Vicleucel (Abecma®) qui sera détaillé dans la deuxième partie.

Tableau 4 : Description des immunomodulateurs utilisés dans le myélome multiple (23)

Médicaments	Type de traitement	Mécanisme d'action
Thalidomide	Immunomodulateur (IMiD)	Inhibiteur de la production de TNF-alpha, propriétés immunomodulatrices, cytotoxiques et anti-angiogéniques
Lénalidomide Revlimid®		IMiD de deuxième génération. Propriétés immunomodulatrices, cytotoxiques, anti-angiogéniques et antiprolifératifs
Pomalidomide Imnovid®		

Tableau 5 : Description des inhibiteurs du protéasome utilisés dans le myélome multiple (24)

Médicaments	Type de traitement	Mécanisme d'action
<b>Bortézomib</b> <b>Velcade®</b>	Inhibiteur du protéasome (IP)	Inhibe le protéasome qui intervient dans la destruction des protéines intracellulaires
<b>Carfilzomib</b> <b>Kyprolis®</b>		
<b>Ixazomib</b> <b>Ninlaro®</b>		

Tableau 6 : Description des anticorps monoclonaux anti-CD38 utilisés dans le myélome multiple (24)

Médicaments	Type de traitement	Mécanisme d'action
<b>Daratumumab</b> <b>Darzalex®</b>	Anticorps monoclonal (Anti-CD38)	Anticorps monoclonal humain de type IgG1K qui cible le récepteur transmembranaire CD38 et déclenche plusieurs mécanismes conduisant à la mort des cellules tumorales exprimant le CD38
<b>Isatuximab</b> <b>Farydak®</b>		Anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 qui cible le récepteur transmembranaire CD38 et déclenche plusieurs mécanismes conduisant à la mort des cellules tumorales exprimant le CD38

Les traitements utilisés diffèrent en fonction du stade de la maladie et de la ligne de traitement (première ligne ou rechutes). Les traitements détaillés ci-après suivent les recommandations de l'Association Européenne d'Hématologie et de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (EHA-ESMO) publiées en 2021.

### **I.5.3. Les traitements en première ligne**

En première ligne, le patient peut se voir proposer une autogreffe de cellules souches si son âge et son état peuvent la tolérer. Cette stratégie thérapeutique est le traitement de référence et se compose de six étapes (25,26) :

- Une **chimiothérapie d'induction** qui a pour objectif de diminuer la masse tumorale. Pour cette étape, les stratégies thérapeutiques recommandées ont

recours aux triplettes (association de 3 molécules) ou quadruplettes (association de 4 molécules). Les plus utilisées sont **VRd** : Velcade® (Bortézomib), Revlimid® (Lénalidomide) et la dexaméthasone ou **VTd** : Velcade® (Bortézomib), Thalidomide et la dexaméthasone ou **DaraVTd** : Darzalex® (Daratumumab), Velcade® (Bortézomib), Thalidomide et la dexaméthasone

- La **mobilisation des cellules souches hématopoïétiques**. Le patient peut recevoir le facteur de croissance G-CSF et/ou du cyclophosphamide pour stimuler l'hématopoïèse et donc la quantité de CSH
- La **collecte des cellules souches hématopoïétiques** par cytophérèse et la congélation
- Le **conditionnement** qui correspond à une chimiothérapie intensive par voie intraveineuse (IV) avec le Melphalan utilisé seul à une posologie de 200 mg/m<sup>2</sup>. Le but de cette étape est d'obtenir une aplasie
- La **consolidation** pour réduire le nombre de cellules tumorales restantes. Cette étape reprend la triplette ou la quadruplette utilisée en induction : VRd ou VTd ou DaraVTd
- L'**entretien** avec du Lénalidomide (Revlimid®) pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie

Pour les patients non éligibles à l'autogreffe de CSH, la prise en charge du myélome est basée sur l'association de grandes classes thérapeutiques vues précédemment. Selon l'EHA-ESMO 2021, trois associations sont recommandées en première intention (26) :

- **DaraRd** : Darzalex® (Daratumumab), Revlimid® (Lénalidomide) et la dexaméthasone
- **DaraVMP** : Darzalex® (Daratumumab), Velcade® (Bortézomib), Melphalan, Prednisone
- **VRd** : Velcade® (Bortézomib), Revlimid® (Lénalidomide) et la dexaméthasone

D'autres doublettes, triplettes ou quadruplettes peuvent être utilisées si le patient n'est pas éligible à ces options thérapeutiques.

#### **I.5.4. Les traitements en deuxième ligne**

Si tous les patients ou presque vont rechuter au cours de leur myélome multiple, les rechutes peuvent être très différentes d'un patient à l'autre. Il y a plusieurs paramètres à prendre en compte pour choisir le traitement adapté (27) :

- Les caractéristiques de la maladie : les anomalies cytogénétiques, le score R-ISS, la maladie extramédullaire et les complications liées à la maladie : rapidité de l'évolution, hypercalcémie et insuffisance rénale
- Les caractéristiques du patient : l'âge, les comorbidités et le mode d'administration
- Les caractéristiques liés aux traitements préalables : le nombre de lignes de traitement préalable, la profondeur et durée des rémissions préalables, l'autogreffe préalable, l'exposition au bortézomib, l'exposition au lénalidomide et les toxicités des traitements préalables: myélosuppression, neuropathie, événements thromboemboliques, etc...

D'après les recommandations de l'EHA-ESMO 2021, l'hématologue doit prendre en compte le traitement de première ligne pour établir le traitement en rechute, il est conseillé de varier les classes thérapeutiques pour changer de mécanisme d'action. Ainsi (26) :

- Après un traitement de première ligne à base de **VRd**, il faudra définir si le patient est sensible ou réfractaire au Revlimid® et au Velcade®. Il pourra se voir proposer différentes doublettes ou triplettes de molécules comme KRd (Kyprolis®, Revlimid®, dexaméthasone), PVd (Pomalidomide, Velcade®, dexaméthasone) ou encore DaraRd (Daratumumab, Revlimid®, dexaméthasone)
- Après un traitement de première ligne à base de **DaraRd**, c'est le même principe, il faudra définir si le patient est sensible ou réfractaire au Revlimid®. Les options envisagées peuvent être alors PVd, Kd ou encore EloKd
- Après un traitement de première ligne à base de **DaraVMP**, il faudra définir si le patient est sensible ou réfractaire au Bortézomib. Il se verra alors proposer des traitements comme : EloRd (Elotuzumab, Revlimid®, dexaméthasone), KRd (Kyprolis®, Revlimid®, dexaméthasone) ou encore IxaRd (Ixazomib, Revlimid®, dexaméthasone)

Ainsi, le principe de prise en charge en cas de rechute est d'éviter de réutiliser les mêmes molécules d'une ligne à l'autre. Il est plutôt conseillé d'utiliser une classe

thérapeutique différente, et de garder les molécules initiales pour la/les rechute(s) ultérieure(s) (27).

### **I.5.5. Les traitements à partir de la troisième ligne**

A ces stades plus avancés de la maladie, les profondeurs et les durées de réponses sont de plus en plus courtes. Comme pour la première rechute, l'hématologue doit prendre en compte les traitements antérieurs et l'état du patient mais les standards de traitements sont moins bien définis. Deux molécules sont principalement utilisées dans ces lignes avancées :

- Le Pomalidomide associé à l'Isatuximab et la dexaméthasone : **IsaPd**
- Le Daratumumab associé au Carfilzomib (Kyprolis®) ou Bortézomib (Velcade®) ou encore au Pomalidomide et la dexaméthasone : **DaraKd / DaraVd / DaraPd**

L'hématologue pourra aussi proposer la participation à un essai thérapeutique si une étude appropriée est disponible (27).

Les traitements à la rechute sont en perpétuelles évolutions et de nouvelles molécules arrivent fréquemment sur le marché en bouleversant les standards et les pronostics des patients (27). Cependant, les patients qui ont été exposés aux trois classes thérapeutiques majeurs (IMiDs, IP et anti-CD38) se retrouvent fréquemment dans des impasses thérapeutiques ; pour eux, les immunothérapies et les CAR-T Cells représentent un espoir très important dans la prise en charge à la rechute.

## **I.6. Complications**

Les complications du MM sont fréquentes au cours de l'évolution de la pathologie mais ne sont pas systématiques chez tous les patients.

### **I.6.1. Atteinte rénale**

L'insuffisance rénale est observée chez plus de la moitié des patients (1). Cette atteinte rénale est surtout fréquente dans les formes avancées de la maladie, ce qui rend compliqué l'utilisation des chimiothérapies (10). Cette atteinte est le fruit de l'accumulation dans le sang d'une trop grande quantité d'immunoglobuline et/ou de calcium issu de la destruction osseuse. La prévention de l'insuffisance rénale aiguë est primordiale, le patient doit éviter au maximum la déshydratation. Cet aspect est d'autant plus important que le myélome multiple touche majoritairement des personnes

âgées. Il faut donc éviter la prise de médicaments favorisant cette déshydratation comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les produits de contraste iodés (17).

### **I.6.2. Atteintes neurologiques**

Les atteintes neurologiques prennent des formes variées. On retrouve des manifestations neurologiques périphériques avec atteinte radiculaire ou polyneuropathie distale. Il peut aussi s'agir d'un syndrome de compression médullaire avec tassement vertébral ou encore de manifestations du système nerveux central en relation avec des désordres métaboliques généraux tels que l'hypercalcémie ou l'hyperviscosité (3).

### **I.6.3. Infections**

Les infections surviennent majoritairement en phase avancée de la maladie (18) et sont la première cause de décès des patients (1). Le myélome multiple n'est pas une maladie fébrile, les patients présentant de la fièvre témoignent donc d'un état infectieux et doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide. Les infections sont principalement respiratoires (surtout à pneumocoques) urinaires ou systémiques (3). Cette fragilité vis-à-vis des infections résulte de la diminution de l'immunité du patient et est majorée par les chimiothérapies ou les corticoïdes. Dans certains cas, des vaccinations antipneumococcique et anti Haemophilus sont recommandées pour diminuer l'incidence des événements infectieux (17).

### **I.6.4. Evènements thrombo-emboliques veineux (ETEVE)**

Ces ETEVE peuvent toucher environ 10% des patients traités (19). Les deux principales manifestations thrombo-emboliques retrouvées sont :

- Des embolies pulmonaires
- Des thromboses veineuses profondes

Plusieurs mécanismes liés à la maladie, aux traitements et aux patients interviennent pour augmenter ce risque comme :

- L'hyperviscosité sanguine (19)
- L'activation des voies de la coagulation par les cytokines inflammatoires sécrétées par les plasmocytes malins ou leur microenvironnement (19)
- L'âge avancé de certains patients
- Une mobilité réduite liée aux atteintes osseuses
- L'utilisation de chimiothérapies (comme les anthracyclines), la dexaméthasone à haute dose et les IMiDs (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide) (14,19)

- L'utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse (EPO) utilisés chez les patients anémiés (14,19)

En fonction du risque personnel de chaque patient, le médecin peut prescrire en prophylaxie de l'aspirine ou de l'héparine de bas poids moléculaire.

### **I.6.5. Hémorragies**

En opposition aux thromboses, les patients peuvent aussi avoir des hémorragies, qui sont surtout observables à un stade avancé voire terminal de la maladie.

Elles s'expliquent par une thrombopénie due à l'envahissement plasmocytaire de la moelle osseuse, par les effets myélosupresseurs de certains traitements et par l'amylose qui induit une fragilité vasculaire (14).

### **I.6.6. Localisations extra-osseuse du MM**

Elles sont généralement hépatiques, spléniques, ganglionnaires, pleuro-pulmonaires ou digestives (surtout estomac et côlon).

Le myélome multiple extramédullaire est associé à des taux élevés de LDH et à une phase terminale de la maladie (3).

### **I.6.7. Cancers secondaires**

Le risque accru de cancers secondaires chez des patients présentant un MGUS ou un MM a été démontré (28). Ce risque est multiplié par 1,26 par rapport à la population générale (29). Les principaux cancers secondaires sont :

- Des syndromes myélodysplasiques
- Des leucémies aigües myéloblastiques
- Des cancers gastro-intestinaux (28)
- Des cancers de la peau non invasifs (28)

Parmi les facteurs mis en cause, on retrouve l'usage prolongé de médicaments comme les alkylants (principalement le Melphalan) (29).

## **I.7. Suivi du myélome multiple**

### **I.7.1. Evolution de la maladie**

Le MM est une maladie qui évolue par phases de plateaux et de rechutes. Les phases de plateaux correspondent à un état de quiescence des cellules myélomateuses où la maladie n'évolue plus. Plus la maladie avance, plus le patient risque de souffrir de complications comme nous l'avons vu précédemment. (30)

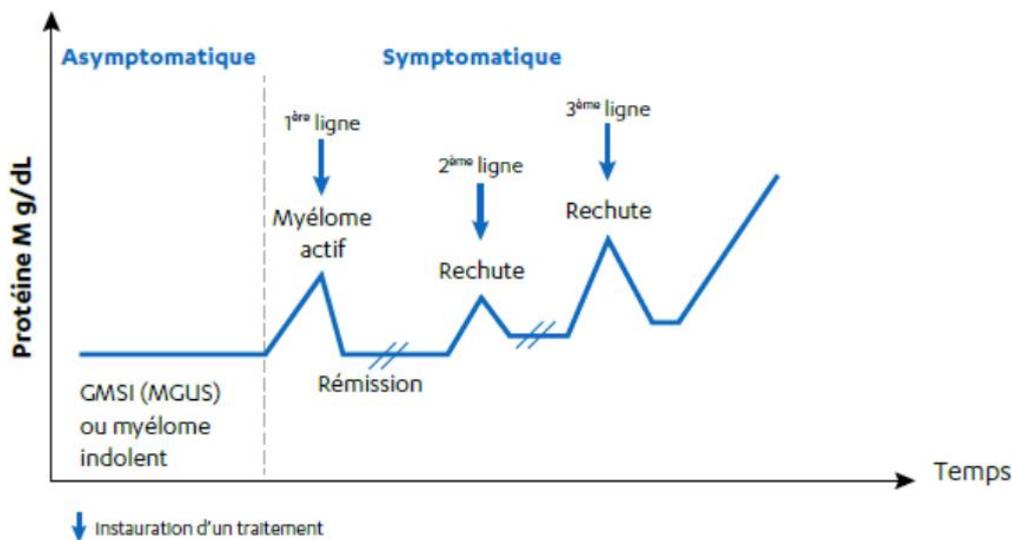


Figure 6 : Evolution du myélome multiple dans le temps (22)

Au cours de l'évolution du myélome multiple, le patient et son médecin seront donc confrontés à une reprise évolutive de la maladie qu'il faut savoir gérer émotionnellement et médicalement. Plusieurs rechutes sépareront le diagnostic du décès sur une durée s'étendant d'1 an à plus de 10 ans selon les patients (1).

Les phases de rechutes sont redoutées car à chacune d'elles, les patients répondent de moins en moins aux traitements, on parle de chimiorésistance. Les périodes de rémission sont alors de plus en plus courtes (1).

### **I.7.2. Evaluation de la réponse aux traitements**

L'évaluation de la réponse au traitement est un élément déterminant de la stratégie thérapeutique et du suivi du myélome multiple. Elle est réalisée en suivant l'évolution des composantes caractéristiques de la maladie (2):

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

- Nombre et taille des lésions osseuses
- Mesure de la Maladie Résiduelle Minimale (MRD)

### **I.7.3. Education thérapeutique du patient**

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable dans une maladie chronique comme le myélome multiple. Elle vise à améliorer la qualité de vie (QOL) des patients et de leurs proches en les accompagnant dans l'acquisition de compétences nécessaires à la prise en charge de la maladie (2).

La prise en charge doit déjà passer par un soutien psychologique adapté. Le patient doit être conscient que le MM est une maladie grave, chronique et doit connaître la nature et les effets indésirables potentiels des traitements. Les différentes options thérapeutiques doivent être clairement expliquées au patient pour une décision consentie.

L'accompagnement du patient passe également par son entourage qui doit acquérir des connaissances pour participer à la prise en charge et pour gérer la maladie au quotidien. Cette approche doit être pluridisciplinaire et doit passer par les médecins, les pharmaciens, les infirmières, les kinésithérapeutes, les psychologues...

Il y a deux objectifs à travers l'éducation thérapeutique ; premièrement un objectif de sécurité et deuxièmement un objectif de qualité de vie.

Le patient doit connaître les situations à risque pour lui et doit acquérir un certain nombre de savoirs sur sa pathologie (2) :

- Savoir anticiper et gérer les déshydratations
- Signaler la maladie avant tout examen radiodiagnostique s'il y a une injection de produit de contraste iodée
- Ne pas faire d'automédication sans avis du pharmacien
- Prévenir les thromboses veineuses notamment en cas de position assise prolongée
- Adapter son régime alimentaire (si prise de corticoïdes)
- Pratiquer une activité physique adaptée et régulière pour soulager les douleurs
- Savoir reconnaître des signes de reprise évolutive

## II - Le CAR-T Abecma<sup>®</sup> dans le traitement du myélome multiple

### II.1. La technologie CAR-T

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

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T exprimant des Récepteurs Antigéniques Chimériques (CAR). Ces récepteurs artificiels ont le pouvoir de reconnaître et de se lier spécifiquement à un antigène présent à la surface des cellules tumorales. La sélection de la cible du CAR est indispensable pour l'obtention d'une efficacité optimale en limitant les effets de cytotoxicité vis-à-vis de cellules saines exprimant le même antigène (38).

Cette reconnaissance antigénique directe par les CAR permet d'activer des signaux lymphocytaires via des molécules de co-stimulation pour détruire les cellules tumorales. L'avantage des CAR-T cells est qu'ils sont dotés d'une reconnaissance directe à l'antigène, ils fonctionnent donc indépendamment du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (38).

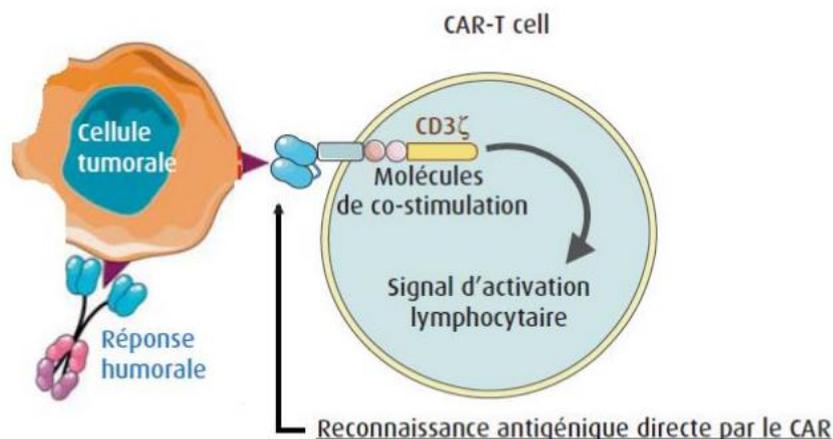


Figure 7 : Mécanisme d'activation des CAR-T (38)

Les CAR-T cells sont des médicaments vivants produits à partir d'un patient à destination de ce même patient, il s'agit donc d'un don autologue et d'une forme de médecine personnalisée.

## **II.1.2. Statut réglementaire d'un CAR-T**

Les lymphocytes T génétiquement modifiés pour pouvoir exprimer un CAR appartiennent à la famille des Médicaments de thérapie Innovante (MTI, traduction de « Advanced Therapy Medicinal Products » ou ATMPs) défini par le règlement Européen CE 1394/2007 et la loi N°2011-302 du droit français (39,40). C'est le comité CAT (Committee for Advanced Therapy) dépendant de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui se charge de la classification des MTI (40).

Dans cette famille des MTI, les CAR-T appartiennent spécifiquement aux médicaments de thérapie génique défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE : « Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes:

- a) il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique;
- b) son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence » (41).

Les CAR-T entrent dans cette définition puisque l'effet thérapeutique résulte de l'insertion d'une séquence d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) recombinant codant pour le récepteur CAR responsable de la reconnaissance de l'antigène tumoral et de l'action cytotoxique des LT génétiquement modifiés.

En plus de ce statut de MTI, les CAR-T sont considérés comme étant des Organismes génétiquement modifiés (OGM). De part cette autre classification, l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) est requis pour définir le groupe OGM et le niveau de confinement auquel devra répondre le produit (42).

On distingue quatre groupes OGM allant du groupe I (ne présente pas de risques) au groupe IV (présente un risque très important). A partir de ces groupes OGM on définit les niveaux de confinements attribués : de C1 pour le confinement minimal à C4 pour le confinement maximal (43). Lors de la fabrication des CAR-T, ce sont des virus défectifs qui sont utilisés, ils ne peuvent pas se répliquer in vivo après l'administration. Aucune mesure de confinement des patients traités n'est donc exigée. Le personnel soignant ainsi que le patient et sa famille doivent être informés de l'innocuité de cet OGM et de son absence de risque de dissémination dans l'environnement (44).

Enfin, les CAR-T sont aussi et surtout des médicaments. Pour être commercialisé, ils doivent obtenir une AMM dans le cadre d'une procédure centralisée à l'EMA sur avis positif du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) (40). Avant cette AMM, le CAR-T peut également faire l'objet d'une ATU pour le rendre accessible plus rapidement aux patients.

Le statut réglementaire d'un CAR-T est donc complexe de par la multitude de catégories auxquelles il appartient.

### II.1.3. Les différentes générations de CAR-T

Les progrès réalisés au cours de ces trente dernières années dans le développement des CAR-T peuvent être regroupés en 5 générations (45). Les différences entre ces générations se font au niveau des parties intracellulaires des CAR-T (cf Figure 8).

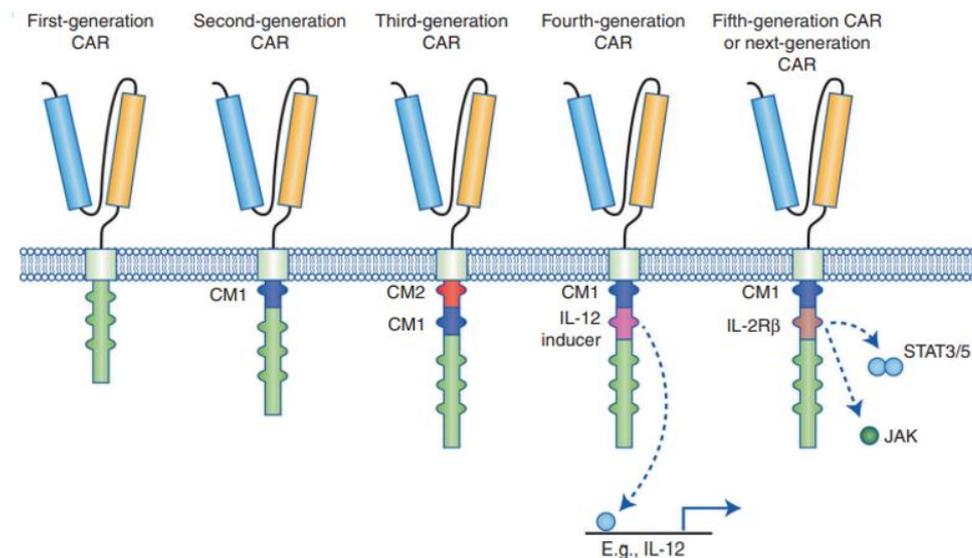


Figure 8 : Evolution des CAR-T au fil des générations (45)

Les CAR-T de 1ère génération ont présenté une efficacité limitée en clinique à cause d'un faible potentiel de prolifération, leur niveau d'activation et d'expansion étaient également insuffisant pour générer une réponse immunitaire in vivo (36,38).

Les CAR-T de 2ème génération complètent la partie intracellulaire avec un domaine de co-stimulation (CM1). Ce domaine permet aux cellules de proliférer et de persister plus longtemps (36). Abecma® est un CAR-T de deuxième génération et la plupart des études cliniques actuelles utilisent cette génération.

Les CAR-T de 3ème génération comportent deux domaines de co-stimulation (CM1 et CM2), cela leur confère une activité anti-tumorale améliorée. En effet, l'incorporation de domaines co-stimulateurs permet de fournir des signaux d'activation supplémentaires et augmente ainsi les réponses cliniques et la persistance des CAR-T (36).

La 4ème génération est formée sur la base de la 2ème génération en ajoutant une séquence permettant la production de cytokines. La reconnaissance de la cible conduit ainsi à l'activation d'un facteur de transcription et à l'expression d'IL-12. Cette interleukine améliore l'activation et la différenciation des lymphocytes Th1 anti-tumoraux, protège les CAR-T du micro-environnement tumoral et permet le recrutement des cellules immunitaires (38).

La 5ème génération est également basée sur la production de cytokines par les CAR-T. La recherche ne cesse d'avancer et les changements de configuration au fil des générations permettent de rendre les CAR-T plus durables et plus efficaces (45).

#### **II.1.4. La cible d'Abecma® : le BCMA**

Abecma® est un CAR-T ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA). Il s'agit d'une protéine transmembranaire appartenant à la famille des TNF (Tumor Necrosis Factor) (46). Le BCMA joue un rôle essentiel dans la maturation et la survie des plasmocytes (47).

Il est sélectivement surexprimé sur les plasmocytes tumoraux du myélome multiple sans être présent sur les autres lignées cellulaires (48). Ces caractéristiques en font une cible thérapeutique de choix. La surexpression de l'antigène BCMA est associée à la progression du MM dans des modèles précliniques et chez l'homme (47,49).

Le BCMA fait l'objet de nombreuses recherches en oncologie avec les CAR-T mais aussi avec d'autres types de médicaments comme les anticorps bispécifiques.

## **II.2. Structure d'Abecma®**

Les CAR-T Cells sont construits de façon à mimer l'activation des LT après leurs reconnaissances spécifiques des antigènes tumoraux. Pour Abecma®, il s'agit de la reconnaissance avec le BCMA comme évoqué précédemment. Les CAR-T traduisent cette reconnaissance d'antigène en une cascade de signalisation mimant les fonctions effectrices des cellules T comme la sécrétion de facteurs cytotoxiques et la libération de facteurs pro-inflammatoires (36).

La structure du CAR se compose de plusieurs parties :

- Un domaine extracellulaire de liaison à l'antigène
- Un spacer extracellulaire
- Une région charnière transmembranaire
- Les domaines intracellulaires

Ces différents domaines sont construits à partir de plusieurs protéines sélectionnées spécifiquement pour leurs fonctionnalités et réunis pour produire ce récepteur antigénique, elles varient en fonction des CAR-T et des différentes générations.

### **II.2.1. Le domaine de liaison à l'antigène**

Le domaine de liaison à l'antigène conditionne la spécificité du CAR-T, son choix est donc essentiel pour son développement (36). Le rôle de ce domaine est de reconnaître et de se lier spécifiquement au BCMA à la surface des plasmocytes tumoraux. Cette liaison est non restreinte par les molécules du CMH (50).

Le domaine de liaison à l'antigène se compose d'une région variable à chaîne unique: le module scFv (single chain variable fragment) qui provient d'un anticorps monoclonal (36).

### **II.2.2. Le spacer**

Le spacer a un rôle de liaison entre la partie extracellulaire du CAR et la partie transmembranaire. La longueur et la flexibilité du spacer peuvent varier pour modifier la fonction des CAR-T (51).

### **II.2.3. Le domaine transmembranaire**

Le domaine transmembranaire permet l'ancrage du CAR à la membrane cellulaire. Dans le cadre d'Abecma<sup>®</sup>, la région charnière se compose du ligand CD8. Le choix de ce domaine influence la stabilité du CAR-T (51).

### **II.2.4. Les domaines intracellulaires**

La partie intracellulaire du CAR se compose d'un domaine d'activation chargé de la transmission du signal d'activation après la reconnaissance et la liaison à l'antigène. Pour Abecma<sup>®</sup> le domaine de signalisation est le CD3 $\zeta$ , ce dernier permet d'activer, de multiplier les lymphocytes T et de leur conférer une activité cytotoxique. Il permet aussi de stimuler d'autres molécules engagées dans la destruction des cellules tumorales.

En plus de ce domaine de signalisation, Abecma<sup>®</sup> est doté d'un domaine de costimulation : le 4-1BB. Ce domaine améliore l'intensité de la réponse (c'est-à-dire l'activité cytolitique et les sécrétions de cytokines) et la durée de vie du CAR-T (51).

## II.3. La fabrication d'Abecma®

La fabrication d'Abecma® comprend plusieurs étapes bien distinctes comme illustré par la figure ci-dessous. L'intervalle de temps entre la leucaphérèse (collecte des LT) et la perfusion des cellules CAR-T est appelé «circuit veine à veine» et dure en moyenne entre 4 et 5 semaines (31).

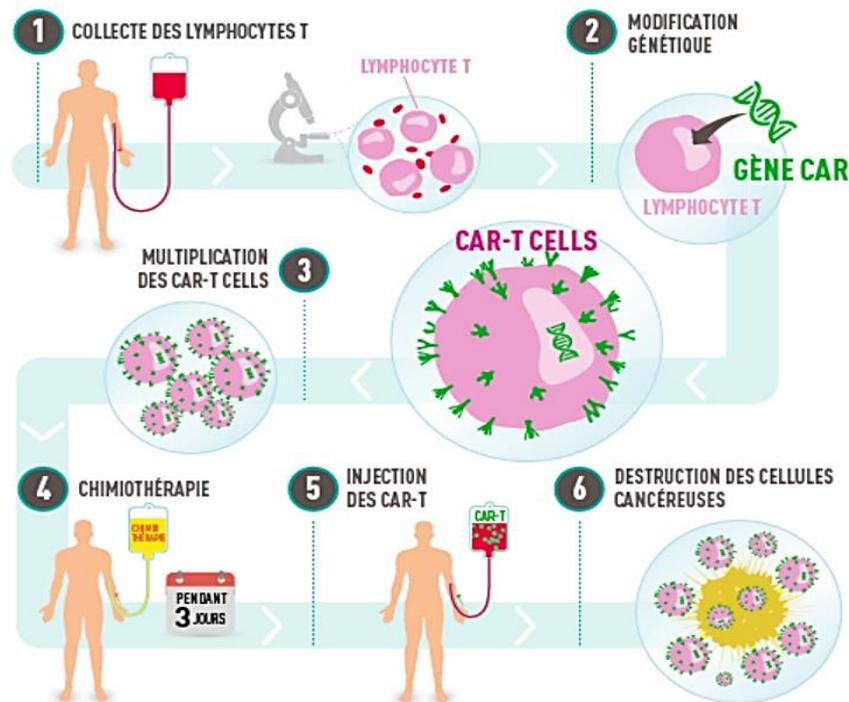


Figure 9 : Les différentes étapes de fabrication d'Abecma® (52)

A la fin de la fabrication, chaque poche de perfusion d'Abecma® est spécifique à un patient donné. La composition cellulaire et le nombre final de cellules varient d'un lot à l'autre.

Il existe trois excipients à effet notoire par dose (31) :

- 5% de Diméthylsulfoxyde (DMSO)
- Jusqu'à 752 mg de sodium
- Jusqu'à 274 mg de potassium

### II.3.1. La leucaphérèse

La première étape de fabrication est la leucaphérèse qui permet de prélever le sang du patient et plus particulièrement les LT.

Pour se faire, le patient est relié à une machine qui prélève le sang total et le sépare en différentes couches par centrifugation. Ainsi, un grand nombre de cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) est prélevé (notamment les LT) et les autres composants sanguins sont restitués au patient (32). Ce prélèvement peut se faire à l'hôpital au sein d'une unité spécialisée ou sur un site de l'Établissement Français du Sang (EFS).

Le rendement du prélèvement dépend du patient et peut être variable en fonction de son état de santé, de l'avancement du myélome multiple et des traitements antérieurs (33).

En moyenne cette étape dure entre deux et quatre heures. La durée peut varier en fonction de l'appareil utilisé, de la qualité du sang (nombre de cellules) et du poids du patient. Dans certains cas, il est possible de réaliser une deuxième leucaphérèse si la qualité et la quantité de lymphocytes T le requière.

Une fois l'étape de leucaphérèse terminée, la poche est scellée puis étiquetée avec les informations du patient. Cette poche est ensuite récupérée par un transporteur spécialisé et transférée sur le site de fabrication. Dans le cadre d'Abecma<sup>®</sup>, le site de fabrication est aux États-Unis (Summit, New Jersey) mais un projet de construction est en cours au Pays-Bas, ce qui permettra de réduire considérablement les délais de transport et donc de fabrication.

### **II.3.2. L'activation**

L'activation des LT est indispensable pour la création des CAR-T et pour l'étape de transduction virale qui aura lieu par la suite. Cette activation se fait grâce à des microbilles magnétiques couplées à des anticorps qui vont permettre d'amplifier l'activité des LT initiaux (33).

### **II.3.3. La transduction**

Une fois les LT activés, il faut les modifier pour qu'ils expriment à leur surface les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) indispensables pour reconnaître le BCMA à la surface des cellules cancéreuses.

Dans le cadre d'Abecma<sup>®</sup>, cette transduction ex vivo se fait via des vecteurs viraux. La thérapie génique virale se base sur la capacité naturelle de certains virus (ici le lentivirus) à intégrer des cellules et introduire leur matériel génétique sous forme d'Acide Ribonucléique (ARN). Ainsi, après une étape de transcription inverse, d'intégration au génome, de transcription et de traduction, le CAR est exprimé à la surface des LT des patients (cf Figure 10) (33).

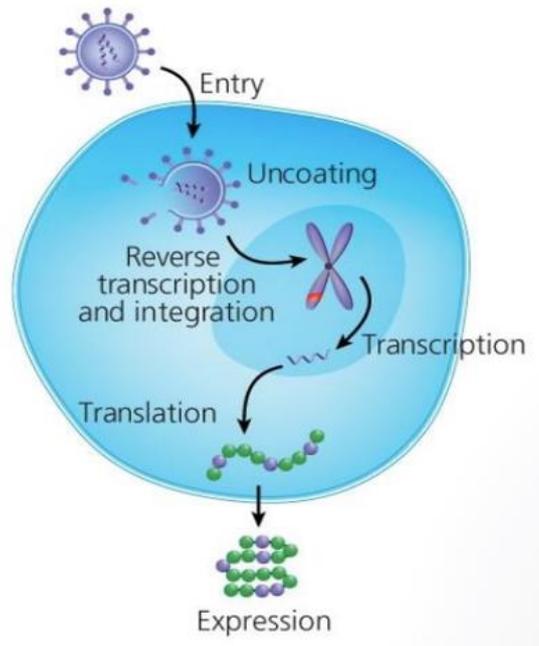


Figure 10 : Etapes de transduction via des vecteurs viraux (33)

Les lentivirus sont les vecteurs les plus utilisés actuellement dans la fabrication des CAR-T de par leur profil d'intégration plus sûr et un risque d'insertion aléatoire dans le génome moins important (34).

Pour la fabrication d'autres CAR-T, des techniques de transduction non virales peuvent être utilisées comme l'électroporation ou l'utilisation de nanoparticules (35).

### **II.3.4. L'expansion**

Suite à l'étape de transduction, les cellules CAR-T doivent être multipliées pour atteindre une dose thérapeutique. Cette multiplication se fait *ex vivo* grâce à des fermenteurs qui optimisent la croissance et la multiplication cellulaire.

Une fois l'expansion terminée, les cellules sont purifiées, cryoconservées et subissent un contrôle qualité avant d'être expédiées au centre de traitement pour l'administration au patient (36).

### **II.3.5. L'administration au patient**

Comme nous venons de le voir, la fabrication d'un CAR-T est un processus long. Pour permettre de stabiliser la maladie et le patient pendant cette période, les médecins peuvent prescrire une « bridging therapy » si nécessaire. Cette thérapie de transition n'est pas systématique et devra être arrêtée au moins 14 jours avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive.

La lymphodéplétion est quant à elle indispensable pour diminuer le nombre de lymphocytes et ainsi créer un environnement favorable à Abecma<sup>®</sup>. Pour se faire, on utilise de la fludarabine et du cyclophosphamide pendant trois jours. Une période de repos de 48 heures est ensuite requise entre la lymphodéplétion et l'injection des CAR-T.

L'injection se fait par voie IV après décongélation de la poche. Il faut une trentaine de minutes pour injecter Abecma<sup>®</sup> au patient.

### **II.3.6. La surveillance**

Après la perfusion, les équipes médicales surveillent les effets indésirables comme le Syndrome de Relargage des Cytokines (Cytokines Release Syndrome ou CRS) ou les neurotoxicités. Le patient doit rester hospitalisé pendant 10 jours pour permettre un suivi approfondi. La réglementation impose également au patient de rester pendant 4 semaines après l'injection à moins de 2 heures du centre CAR-T (31). Après ce délai, le patient continuera d'être suivi par son hématologue et les informations seront intégrées aux études de sécurité post-autorisation (PASS) et au registre de la Société européenne de la transplantation sanguine et de moelle osseuse (EBMT) qui permet de centraliser au niveau européen les données de sécurité.

## **II.4. L'étude KarMMa : étude pivot pour Abecma<sup>®</sup>**

KarMMa est l'essai clinique qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'Abecma<sup>®</sup> chez des patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois précédents traitements du myélome, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et qui étaient réfractaires au dernier traitement (31).

## II.4.1. Caractéristiques de l'étude de phase II

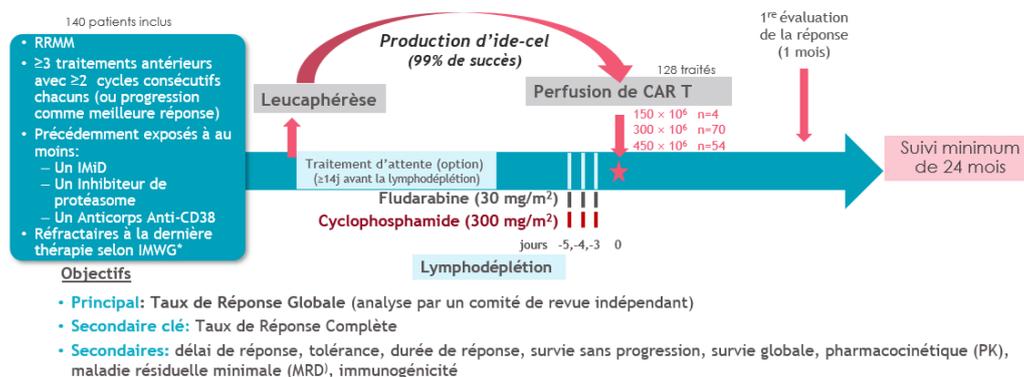


Figure 11 : Design de l'étude de phase 2 KarMMa

Cette étude de phase II multicentrique, ouverte comporte (31) :

- une période de prétraitement (sélection, leucaphérèse et traitement d'attente (si nécessaire))
- une période de traitement (chimiothérapie lymphodéplétive et perfusion d'Abecma®)
- une période post-traitement d'un minimum de 24 mois après la perfusion d'Abecma® ou jusqu'à la progression de la maladie

La période de chimiothérapie lymphodéplétive est un cycle de 3 jours de cyclophosphamide (300 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) et de fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV quotidiennement pendant 3 jours) en commençant 5 jours avant la perfusion d'Abecma® (31).

Les patients sont hospitalisés pendant 14 jours après la perfusion d'Abecma® afin de surveiller les effets indésirables et spécifiquement les SRC et les neurotoxicités éventuelles (31).

Le principal critère d'évaluation de l'étude est le taux de réponse globale.

Les critères secondaires sont nombreux, nous retrouvons :

- le taux de réponse complète (RC)
- le délai de réponse
- la tolérance
- la durée de réponse
- la survie sans progression (PFS)
- la survie globale (OS)
- la pharmacocinétique
- la MRD
- l'innocuité
- la pharmacocinétique
- l'immunogénicité.

## II.4.2. Caractéristiques des patients inclus

Dans l'étude KarMMa, sur les 140 patients inclus (c'est-à-dire ayant eu une leucaphérèse), 128 patients ont reçu la perfusion d'Abecma®. Sur ces 140 patients, un seul n'a pas reçu le produit en raison d'un problème de production. Onze autres patients n'ont pas été traités par Abecma® en raison de la décision du médecin (n = 3), du retrait du patient (n = 4), d'événements indésirables (n = 1), d'une progression de la maladie (n = 1) ou d'un décès (n = 2) avant l'administration d'Abecma® (cf Figure 12) (31).

Les doses ciblées dans l'étude clinique étaient de 150, 300 ou 450 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T CAR-positifs par perfusion (31).

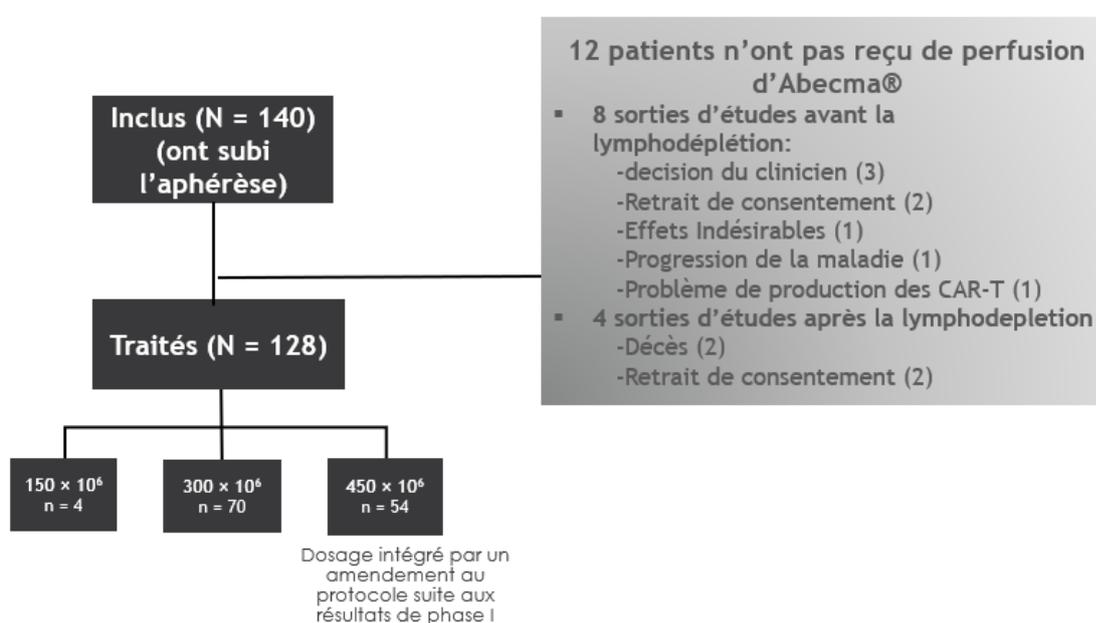


Figure 12 : Traitements des patients dans KarMMa2

Dans l'étude KarMMa, des patients à haut risque et lourdement prétraités ont été inclus (cf Tableau 7) :

- L'âge médian est de 60,5 ans
- La majorité (70%) des patients ont un stade II de la maladie
- Le nombre médian de traitements antérieurs est de 6
- 35% des patients ont un haut risque cytogénétique
- 39% des patients ont une maladie extra médullaire

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients dans KarMMa2 à l'inclusion (31)

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
<b>Âge (ans)</b>		
Médiane (mini, max.)	60,5 (33 ; 78)	60,5 (33 ; 78)
≥ 65 ans, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 ans, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sexe masculin, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Origine ethnique, n (%)		
Asiatiques	3 (2,1)	3 (2,3)
Noirs	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiens	113 (80,7)	103 (80,5)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patients avec un plasmacytome extramédullaire, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial (ans), médiane (mini ; max)	6 (1,0 ; 17,9)	6 (1,0 ; 17,9)
Antécédent de greffe de cellules souches, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)

Caractéristiques	Total recrutés (N = 140)	Total traités (N = 128)
Haut risque cytogénétique à l'inclusion <sup>b,c</sup>	46 (32,9)	45 (35,2)
Stade ISS révisé initialement (dérivé) <sup>d</sup> , n (%)		
Stade I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stade II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stade III	26 (18,6)	21 (16,4)
Inconnu	3 (2,1)	3 (2,3)
Nombre de traitements anti-myélome antérieurs <sup>e</sup> , médiane (mini ; max)	6 (3 ; 17)	6 (3 ; 16)
Triple réfractaire <sup>f</sup> , n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Clairance de la créatinine (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 à < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 à < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 à < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max = maximum ; mini = minimum

a Ces patients présentaient des scores ECOG < 2 lors de la sélection, mais leurs scores s'étaient par la suite détériorés à ≥ 2 à l'inclusion avant le démarrage de la chimiothérapie LD.

b Les anomalies cytogénétiques à l'inclusion reposaient sur l'analyse du laboratoire central si elle était disponible. Si les résultats du laboratoire central n'étaient pas disponibles ou étaient inconnus, la cytogénétique obtenue avant la sélection était utilisée.

c Haut risque défini comme une délétion dans le chromosome 17p (del[17p]), une translocation impliquant les chromosomes 4 et 14 (t[4;14]) ou une translocation impliquant les chromosomes 14 et 16 (t[14;16]).

d Le stade ISS révisé a été dérivé en utilisant un stade ISS initial, les anomalies cytogénétique et la lactate déshydrogénase sérique.

e L'induction avec ou sans transplantation de cellules souches hématopoïétiques et avec ou sans traitement d'entretien était considérée comme un traitement unique.

f Un patient « triple réfractaire » est défini comme étant réfractaire à un agent immunomodulateur, à un inhibiteur du protéasome, et à un anticorps anti-CD38.

### **II.4.3. Résultats d'efficacité**

Les résultats de l'essai KarMMa démontrent des réponses fréquentes, profondes et durables chez des patients lourdement prétraités atteints de RRMM (cf Tableau 8) :

- 73% des patients ont obtenu au minimum une réponse partielle (RP)
- 33% des patients ont obtenu une RC ou Réponse Complète stricte (RCs)
- Le délai médian avant une 1<sup>ère</sup> réponse est de 1 mois
- La durée médiane de réponse est de 10,7 mois
- La durée de réponse est corrélée à la profondeur de la réponse

La survie sans progression est de 8,8 mois dans la population totale et de 12,1 mois à la dose de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-positifs. Cette PFS est corrélée à la profondeur de la réponse avec une médiane de 20,2 mois pour les patients avec une RC ou mieux (53).

La survie globale est de 19,4 mois avec un taux de survie globale à 1 an de 78%.

Le protocole autorisait un re-traitement par ide-cel suite à une progression, 28 patients ont été retraités : 6 patients (21 %) ont eu une deuxième réponse (durée de réponse : 1,9 à 6,8 mois).

Au regard des résultats du groupe de  $450 \times 10^6$  cellules CAR-positifs, c'est cette dose cible qui a été retenue pour les perfusions d'Abecma<sup>®</sup> (dans un intervalle de 200 à  $500 \times 10^6$  cellules).

Tableau 8 : Résumé de l'efficacité basée sur l'étude KarMMa (31)

	Inclus <sup>a</sup> (N = 140)	Population traitée Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs)			
		150 x 10 <sup>6b</sup> (N = 4)	300 x 10 <sup>6</sup> (N = 70)	450 x 10 <sup>6</sup> (N = 54)	Total 150 à 450 x 10 <sup>6</sup> (N = 128)
<b>Taux de réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP), n (%)</b>	<b>94 (67,1)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>48 (68,6)</b>	<b>44 (81,5)</b>	<b>94 (73,4)</b>
IC à 95 % <sup>c</sup>	59,4 ; 74,9	6,8 ; 93,2	56,4 ; 79,1	68,6 ; 90,7	65,8 ; 81,1
<b>RC ou mieux, n (%)</b>	<b>42 (30,0)</b>	<b>1 (25,0)</b>	<b>20 (28,6)</b>	<b>21 (38,9)</b>	<b>42 (32,8)</b>
IC à 95 % <sup>c</sup>	22,4 ; 37,6	0,6 ; 80,6	18,4 ; 40,6	25,9 ; 53,1	24,7 ; 40,9
<b>TBRP ou mieux, n (%)</b>	<b>68 (48,6)</b>	<b>2 (50,0)</b>	<b>31 (44,3)</b>	<b>35 (64,8)</b>	<b>68 (53,1)</b>
IC à 95 % <sup>c</sup>	40,3 ; 56,9	6,8 ; 93,2	32,4 ; 56,7	50,6 ; 77,3	44,5 ; 61,8
<b>Statut MRM négatif<sup>d</sup> et ≥ RC</b>					
Sur la base des patients traités	–	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>54</b>	<b>128</b>
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	15 (27,8)	33 (25,8)
IC à 95 %	–	06 ; 80,6	14,8 ; 36,0	16,5 ; 41,6	18,5 ; 34,3
<b>Délai de réponse, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Médiane (mois)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mini ; max	0,5 ; 8,8	1,0 ; 1,0	0,5 ; 8,8	0,9 ; 2,0	0,5 ; 8,8
<b>Durée de réponse (RP ou mieux)<sup>e</sup>, n</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>94</b>
Médiane (mois)	10,6	13,0	8,5	11,3	10,6
IC à 95 %	8,0 ; 11,4	2,8 ; 23,3	5,4 ; 10,9	10,3 ; NE	8,0 ; 11,4

CAR = récepteur antigénique chimérique ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; MRM = maladie résiduelle minimale ; NE = non estimable ; RP = réponse partielle ; RCs = réponse complète stricte ; TBRP = très bonne réponse partielle.

<sup>a</sup> Tous les patients ont fait l'objet d'une leucaphérèse.

<sup>b</sup> La dose de 150 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisé.

<sup>c</sup> Pour « Total (« population traitée » et « population recrutée ») » : IC de Wald ; pour niveaux de dose cible individuels : IC exact de Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> Sur la base d'un seuil de 10<sup>-5</sup> en utilisant un essai de séquençage nouvelle génération. IC à 95 % pour le pourcentage de MRM négative : IC exact de Clopper-Pearson pour les niveaux de dose cible individuels ainsi que pour la population traitée.

<sup>e</sup> La médiane et l'IC à 95 % reposent sur l'approche de Kaplan-Meier.

Remarque : la dose cible est 450 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T CAR-positifs, dans un intervalle de 150 à 540 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T CAR-positifs. La dose de 150 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisée.

#### **II.4.4. Résultats de tolérance**

Des effets indésirables ont été signalés chez les 128 patients traités par Abecma<sup>®</sup>, avec des événements de grade 3 ou 4 chez 127 patients (99 %). La plupart des événements indésirables, à l'exception de l'hypogammaglobulinémie, sont survenus dans les 8 semaines suivant la perfusion (53).

Les événements de grade 3 ou 4 étaient majoritairement des effets toxiques hématologiques, dont la neutropénie chez 114 patients (89 %), l'anémie chez 77 patients (60 %) et la thrombocytopénie chez 67 patients (52 %) (53).

Des infections sont survenues chez 88 patients (69 %) et étaient de grade 3 ou 4 chez 28 patients (22%) (53).

Le CRS de tout grade a été observé chez 107 patients (84%) et 7 patients (5%) ont eu un CRS de grade 3 ou 4. Un patient est décédé du CRS lors de l'étude. Le temps médian d'apparition était de 1 jour (entre 1 et 12 jours) et la durée médiane était de 5 jours (entre 1 et 63 jours) (53).

Des effets neurotoxiques identifiés par l'investigateur ont été rapportés chez 23 patients (18%), parmi lesquels 4 patients (3 %) ont présenté des événements de grade 3 ou 4. Le temps médian d'apparition d'un effet neurotoxique était de 2 jours (entre 1 et 5 jours) et la durée médiane était de 3 jours (entre 1 et 26 jours) (53).

Au total, 44 patients traités (34 %) sont décédés au cours de l'étude. Parmi ces décès, 4 sont liés au traitement (53) :

- Trois patients (2 %) sont décédés dans les 8 semaines suivant la perfusion d'Abecma<sup>®</sup> en raison d'effets indésirables (aspergillose broncho-pulmonaire, hémorragie gastro-intestinale et syndrome de relargage des cytokines)
- Un patient (1%) est décédé entre 8 semaines et 6 mois des suites d'un événement indésirable lié à Abecma<sup>®</sup> (pneumonie cytomégalovirale)

Tableau 9 : Résultats de tolérance par effets indésirables dans KarMMa (53)

Variable	Total (N = 128), n (%)	
	Tous grades	Grade 3/4
EIs (Effets indésirables) (fréquence ≥15%)		
<b>Tous EIs</b>	<b>128 (100)</b>	<b>127 (99)</b>
<b>Hématologiques</b>		
Neutropénie	117 (91)	114 (89)
Anémie	89 (70)	77 (60)
Thrombocytopénie	81 (63)	67 (52)
Leucopénie	54 (42)	50 (39)
Lymphopénie	35 (27)	34 (27)
Neutropénie fébrile	21 (16)	20 (16)
<b>Gastro-Intestinaux</b>		
Diarrhée	45 (35)	2 (2)
Nausée	37 (29)	0
Constipation	20 (16)	0
<b>Autres</b>		
Hypokaliémie	45 (35)	3 (2)
Fatigue	43 (34)	2 (2)
Hypophosphatémie	38 (30)	20 (16)
Hypocalcémie	34 (27)	10 (8)
Pyrexie	32 (25)	3 (2)
Hypomagnésémie	30 (23)	0
Perte d'appétit	27 (21)	1 (< 1)
Céphalées	27 (21)	1 (< 1)
Hypogammaglobulinémie	27 (21)	1 (< 1)
Toux	26 (20)	0
Hyponatrémie	24 (19)	7 (5)
Hypoalbuminémie	22 (17)	4 (3)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransferase	21 (16)	2 (2)
Hypotension	21 (16)	1 (< 1)
<b>SRC</b>	<b>107 (84)</b>	<b>7 (5)</b>
<b>Neurotoxicité</b>	<b>23 (18)</b>	<b>4 (3)</b>
<b>Infections</b>	<b>88 (69)</b>	<b>28 (22)</b>

## **II.5. Les effets indésirables et complications**

Après l'injection d'Abecma<sup>®</sup>, deux principaux effets indésirables sont redoutés : premièrement le CRS et deuxièmement les toxicités neurologiques. Ces complications sont graves et font l'objet d'une surveillance renforcée de la part des équipes médicales. On retrouve également d'autres effets indésirables comme des réactions d'hypersensibilité, des infections graves, des cytopénies prolongées, une hypogammaglobulinémie ou encore des tumeurs malignes secondaires (31).

### **II.5.1. Syndrome de relargage des cytokines**

Le syndrome de relargage des cytokines est un excès de stimulation du système immunitaire qui s'emballe et relargue un trop grand nombre de cytokines. En effet, lors de l'injection des CAR-T, de nombreuses cytokines dont l'IL-6 mais aussi TNF, IFN-g, IL-2, IL-8, et IL-10 vont être libérées en trop grande quantité par les CAR-T mais aussi les autres cellules immunitaires (54). Ce syndrome, qui apparaît généralement dans les cinq premiers jours après l'injection, est variable d'un patient à un autre mais peut devenir difficilement maîtrisable. Sa particularité est qu'il touche de nombreux organes et fonctions (55) :

- Le système cardiovasculaire avec des tachycardies sinusales, des hypotensions et des arythmies
- Le système respiratoire avec des hypoxies, des dyspnées et un syndrome de fuite capillaire
- Le système rénal avec une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale
- Le système hépatique avec une transaminite (augmentation des transaminases) et une hyperbilirubinémie
- Le système gastro intestinal avec des nausées, des vomissements et des diarrhées
- Le système sanguin avec des anémies, des thrombocytopénies et des neutropénies
- Le système musculaire avec augmentation des myalgies et des faiblesses musculaires
- Le système neurologique avec des delirium, des somnolences marquées et des dysphagies.

Tous ces symptômes s'accompagnent d'un état général détérioré avec une fièvre très intense (> 40°C) qui est souvent le premier symptôme qui apparaît, de la fatigue, des sensations de malaises et des céphalées (56).

La surveillance de ce syndrome est renforcée pour prendre en charge le patient le plus rapidement possible. Pour cela, les équipes médicales vont surveiller le patient au moins une fois par jour pendant les 10 premiers jours suivant la perfusion d'Abecma<sup>®</sup>

au centre de traitement qualifié et rechercher les signes et symptômes du CRS pendant au moins 4 semaines après l'injection. Les patients ont pour obligation de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion (31). Les équipes de soins vont surtout prêter attention à la température du patient mais aussi à son système cardiovasculaire, pulmonaire et neurologique.

La gravité du CRS est évaluée selon un score de 1 à 5, ce score détermine la prise en charge et la procédure à suivre :

Tableau 10 : Détermination du grade des CRS et recommandations de prise en charge (31)

<b>Grade du CRS (critères de Lee, 2014)</b>	<b>Tocilizumab (Inhibiteurs de la voie de l'interleukine-6)</b>	<b>Corticoïdes</b>
<b>Grade 1</b> Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (ex : traitement des céphalées, de la fièvre, des vomissements...)	Si le CRS apparait < 72h après la perfusion et que les symptômes ne sont pas contrôlés par les traitements symptomatiques : perfuser (IV) le tocilizumab à 8mg/kg sur 1 heure (sans dépasser 800 mg)	/
<b>Grade 2</b> Symptômes nécessitant une intervention modérée Besoin en oxygène FiO2 < 40% ou hypotension répondant aux solutés ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organes de grade 2	Perfuser le tocilizumab (IV) à 8mg/kg sur 1 heure (sans dépasser 800 mg)	Envisager une perfusion de dexaméthasone (IV) à 10 mg toutes les 12 à 24 heures
<b>Grade 3</b> Symptômes nécessitant une intervention agressive. Fièvre, besoin en oxygène FiO2 ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de grade 3 ou	Perfuser le tocilizumab (IV) à 8 mg/kg sur 1 heure (sans dépasser 800 mg)	Perfuser la dexaméthasone (IV) (par ex: 10 mg) toutes les 12 heures

<p>élévation des transaminases de grade 4.</p>		
<p><b>Pour les grades 2 et 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En l'absence d'amélioration en 24h ou en cas de progression rapide : répéter le tocilizumab et augmenter la dose et la fréquence d'administration de la dexaméthasone (20 mg IV toutes les 6 à 12h).</li> <li>• En l'absence d'amélioration en 24h ou en cas de progression rapide continue, passer à la méthylprednisolone 2 mg/kg suivie de 2 mg/kg répartie en 4 prises par jour.</li> <li>• En cas d'instauration des corticoïdes, les poursuivre à raison d'au moins 3 doses, puis diminuer progressivement sur au maximum 7 jours.</li> <li>• Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokiniques.</li> </ul> <p>Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24h ou 4 doses au total.</p>	
<p><b>Grade 4</b></p> <p>Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) ou toxicité d'organe de grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).</p>	<p>Perfuser le tocilizumab (IV) à 8 mg/kg sur 1 heure (sans dépasser 800 mg)</p>	<p>Perfuser la dexaméthasone (IV) à 20 mg toutes les 6 heures.</p>
<p><b>Pour le grade 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après 2 doses de tocilizumab, envisager d'autres agents anticytokiniques. Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab par 24h ou 4 doses au total.</li> <li>• En l'absence d'amélioration en 24h, envisager la méthylprednisolone (1-2 g, répéter toutes les 24h si nécessaire ; diminuer progressivement en fonction de la clinique) ou des thérapies anti-lymphocytes T (cyclophosphamide 1,5 g/m<sup>2</sup> ou autres).</li> </ul>	

Dans la prise en charge de ces CRS, le tocilizumab est un médicament indispensable. Cet anticorps monoclonal bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6. Il est également utilisé dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes de par son action anti-inflammatoire (55).

Le syndrome de relargage des cytokines est aujourd’hui bien décrit et bien anticipé par les équipes médicales. Cependant, l’augmentation de l’utilisation d’Abecma® et d’autres CAR-T va permettre d’accroître nos connaissances sur cette complication et les recommandations actuelles de prise en charge évolueront et nécessiteront certainement des mises à jour régulières.

## **II.5.2. Effets neurologiques**

Les neurotoxicités causés par Abecma® sont également des effets indésirables extrêmement surveillés par les équipes médicales. Ces toxicités prennent des formes très variables en fonction des patients, nous retrouvons par exemple :

- Des encéphalopathies
- Des céphalées
- Des confusions
- Des somnolences
- Des hallucinations
- Des dysphagies
- Des ataxies
- Des apraxies
- Des paralysies du nerf facial
- Des tremblements
- Des crises d’épilepsies

Ces manifestations sont observées avec un délai variable (délai médian de 2 jours) après l’injection de CAR-T et peuvent être associés ou non à un CRS (31).

Les signes neurologiques sont surveillés dans l’établissement qualifié pendant les 10 premiers jours après l’injection. Avant sa sortie de l’hôpital, il est important d’informer le patient et les aidants des symptômes de toxicité neurologique et de la nécessité de surveiller ces symptômes. Il est également indispensable de leur rappeler l’importance de consulter immédiatement un médecin en cas d’apparition de symptômes, notamment ceux liés à l’encéphalopathie.

En cas de toxicité neurologique, les recommandations de prise en charge sont les présentées dans le tableau suivant :

*Tableau 11 : Détermination du grade des effets indésirables neurologiques et recommandations de prise en charge (31)*

<b>Grade de toxicité neurologique</b>	<b>Corticoïdes et anticonvulsivants</b>
<b>Grade 1</b>	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Si 72 heures ou plus après la perfusion,

Léger ou asymptomatique	surveiller le patient. Si moins de 72 heures après la perfusion et si les symptômes ne sont pas contrôlés par un traitement de support seul, envisager l'administration de 10 mg de dexaméthasone en IV toutes les 12 à 24 heures pendant 2 à 3 jours.
<b>Grade 2</b>  Modéré	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention de convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 2 à 3 jours ou plus en cas de symptômes persistants. Envisager une réduction progressive en cas d'exposition cumulée aux stéroïdes supérieure à 3 jours. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 2. En cas d'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, augmenter la dose et/ou la fréquence de la dexaméthasone jusqu'à un maximum de 20 mg IV toutes les 6 heures.
<b>Grade 3</b>  Grave ou médicalement significatif, mais n'engageant pas immédiatement le pronostic vital ; n'entraînant pas une hospitalisation ou son prolongement ; une invalidité	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 10 à 20 mg IV toutes les 8 à 12 heures. Les stéroïdes ne sont pas recommandés pour des céphalées isolées de Grade 3. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone (dose de charge de 2 mg/kg, suivie de 2 mg/kg répartie en 4 prises par jour ; diminuer progressivement sur 7 jours). Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire. Administrer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m <sup>2</sup> .
<b>Grade 4</b>  Engageant le pronostic vital	Commencer les anticonvulsivants non sédatifs (par exemple, le lévétiracétam) en prévention des convulsions. Commencer la dexaméthasone 20 mg IV toutes les 6 heures. En l'absence d'amélioration après 24 heures ou en cas d'aggravation de la toxicité neurologique, passer à la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique). Envisager le cyclophosphamide à 1,5 g/m <sup>2</sup> . Si un œdème cérébral est suspecté, envisager une hyperventilation et un traitement hyperosmolaire.

	Administer de la méthylprednisolone à haute dose (1 à 2 g, répéter toutes les 24 heures si nécessaire ; diminuer progressivement selon la situation clinique) et du cyclophosphamide à la dose de 1,5 g/m <sup>2</sup> .
--	--

### **II.5.3. Autres effets indésirables**

Il existe d'autres effets indésirables observables après l'injection d'Abecma®. Nous pouvons retrouver des réactions d'hypersensibilités ou des neutropénies. Les patients peuvent aussi être sujets à des lymphopénies après l'administration d'une chimiothérapie associée aux CAR-T, cet effet indésirable accroît le risque d'infection opportuniste. Dans ce cas, les symptômes associés à la septicémie (fièvre, tachycardie, hypotension) peuvent être difficiles à différencier de ceux liés au CRS (31).

Plus rarement, nous pouvons retrouver un risque de tumeurs malignes secondaires après l'injection de CAR-T. Ce phénomène s'explique par le fait que les vecteurs viraux utilisés pour introduire les transgènes CAR dans les cellules T sont incorporés au hasard dans les génomes, il y a donc un risque d'activation oncogène et de développement de tumeurs malignes secondaires. Les patients traités avec des thérapies par les cellules CAR-T approuvées doivent être surveillés toute leur vie pour le développement de tumeurs malignes secondaires et la récurrence du cancer (57).

### **II.5.4. Le plan de gestion de risque associé aux CAR-T**

Dans le cadre du plan de gestion de risque associé au CAR-T, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été définies. Ces mesures seront susceptibles d'évoluer à l'avenir en fonction de l'avancée des connaissances sur les CAR-T. A l'heure actuelle, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que (31,58,59):

- Les établissements de soins de santé et leurs centres associés dispensant le produit de cellules CAR-T doivent être spécialement qualifiés en accord avec le programme de contrôle de la distribution établie
- Les établissements de soins de santé certifiés doivent avoir un accès immédiat au tocilizumab sur place pour chaque patient dans le cadre du traitement des CRS
- Les établissements de santé certifiés doivent veiller à ce que les prestataires de soins de santé qui pré-administrent, distribuent ou administrent le produit à base de cellules CAR-T soient formés à la gestion du CRS et des toxicités neurologiques

Dans le cadre de la gestion des effets indésirables et du suivi des patients ayant reçu des CAR-T il est important que le service de réanimation, qui peut être amené à prendre en charge ces patients, soit informé et que des lits soient disponibles si besoin.

## **II.6. Les principaux défis pour Abecma® et les CAR-T**

Malgré leurs résultats d'efficacité impressionnants en oncohématologie, les CAR-T restent confrontés à de nombreux défis.

### **II.6.1. L'accréditation des centres CAR-T**

En France, tous les établissements de santé ne peuvent pas administrer des CAR-T. En effet, compte tenu de la complexité des procédures de cette thérapie, il est nécessaire d'obtenir une double autorisation, à la fois par l'Agence Régionale de Santé (ARS) selon les critères définis par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et par le laboratoire commercialisant le CAR-T.

Les critères de la DGOS pour autoriser un centre à traiter des patients par CAR-T ont été définis par l'arrêté du 28 mars 2019 et sont décrits ci-dessous (60) :

- L'établissement dispose d'une équipe pluridisciplinaire pouvant organiser une RCP visant à confirmer l'éligibilité d'un patient CAR-T
- L'établissement dispose de son autorisation à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés de classes 1 et 2
- L'établissement dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) permettant l'approvisionnement, la gestion, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation de MTI. Le cas échéant, si la PUI ne dispose pas de l'ensemble des moyens suffisants, elle peut confier la conservation ou la mise en forme en vue de l'administration au patient à une Unité de Thérapie Cellulaire (UTC)
- L'établissement dispose d'équipes médicales, pharmaceutiques, paramédicales et techniques formées à la réception, la conservation, la manipulation, le transport et l'administration des CAR-T
- L'établissement dispose sur le lieu d'administration d'une Unité de Soins Intensif (USI)
- L'établissement permet un accès à une activité de réanimation médicale sur le lieu d'administration et de façon permanente

- L'établissement dispose d'un service de neurologie
- L'établissement dispose sur place d'un plateau technique permettant la réalisation d'IRM
- L'établissement dispose d'un protocole pour la réalisation d'une IRM cérébrale sur place
- L'établissement organise ses effectifs afin de permettre une coordination immédiate et permanente entre les hématologues, les réanimateurs et les neurologues chargés de l'administration des cellules CAR-T
- L'établissement dispose sur place d'un stock de tocilizumab suffisant, comme mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché des cellules CAR-T

Les établissements autorisés pour l'injection des CAR-T devront s'enregistrer auprès de leur ARS et cette dernière sera en charge des contrôles et du respect des critères cités précédemment (60).

En plus de ces exigences institutionnelles, le centre CAR-T doit obtenir une autorisation du laboratoire après une étape d'« onboarding ». Les objectifs de cet « onboarding » sont multiples :

- Premièrement, le laboratoire doit s'assurer que le centre prélève des poches d'aphérèses qualitatives. En effet ces poches de sang constituent la matière première du produit, il s'agit donc d'une obligation réglementaire d'auditer le site d'aphérèse
- Deuxièmement, le laboratoire doit assurer la formation du personnel en charge des CAR-T. La formation comprend les opérations de cytaphérèse, les manipulations du produit, la plateforme de commande du CAR-T, la gestion des effets indésirables et le suivi des patients
- Troisièmement, le laboratoire doit vérifier que les équipements et les locaux sont adaptés à l'administration des CAR-T. Il doit notamment vérifier que le circuit de réception, de stockage, de manipulation et de décongélation est effectif

Ces différents critères sont propres à chaque laboratoire et ne font l'objet d'aucune guideline réglementaire.

Dans le cadre d'Abecma®, huit centres ont reçu leur autorisation d'ouverture : Saint-Louis APHP, le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, le CHU de Dijon, le CHU de Nantes, le CHU de Poitiers, l'Oncopole de Toulouse, l'IPC de Marseille et les Hospices Civils de Lyon. D'autres centres seront prochainement accrédités.

## **II.6.2. La coordination entre les différents acteurs**

La thérapie CAR-T ne peut pas fonctionner sans une coopération entre les différents acteurs et structures pour assurer au mieux l'efficacité du traitement et la sécurité du patient. Dans ce parcours de soins, de nombreux acteurs sont indispensables (40) :

- Le médecin référent du centre adresseur
- L'équipe pluridisciplinaire du centre CAR-T avec l'équipe médicale et paramédicale expérimentées dans la thérapie CAR-T (onco-hématologues, infirmiers et cadres de coordination) mais aussi les réanimateurs et les spécialistes d'organes engagés dans la prise en charge des complications spécifiques des CAR-T, les médecins greffeurs et les pharmaciens de la PUI

Outre les acteurs et moyens humains, les structures doivent aussi s'accorder pour permettre une production des CAR-T rapide et sécurisée. Les structures impliquées sont les suivantes (40) :

- Le centre adresseur
- L'unité de cytophérèse (hôpital ou EFS)
- L'unité de thérapie cellulaire
- L'usine de production des CAR-T
- La PUI
- Le service de réanimation
- Le laboratoire pharmaceutique
- L'ARS

La multitude d'acteurs et de structures dans la thérapie CAR-T est un défi au quotidien pour fluidifier l'organisation et le parcours de soin du patient.

## **II.6.3. Les critères d'éligibilité d'un patient**

L'identification et l'éligibilité du patient sont essentielles au bon fonctionnement du parcours CAR-T. Le rôle de l'hématologue référent est indispensable pour « présélectionner » un patient répondant aux critères de l'AMM afin de recevoir Abecma®. Il faut également une coordination entre les centres adresseurs et référents comme nous l'avons vu précédemment. L'éligibilité du patient se compose de 4 étapes :

- 1) **L'identification du patient** : Le patient présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire consulte son hématologue référent qui l'identifie comme étant potentiellement éligible aux CAR-T. Le patient et ses proches sont alors informés du traitement, du parcours que cela implique et des effets indésirables potentiels. Si le médecin référent n'appartient pas à un centre CAR-T Cells alors il contacte le centre CAR-T le plus proche géographiquement pour adresser son patient (il devient le centre adresseur). Le médecin transfère alors le dossier et

l'historique du patient et demande un rendez-vous avec le centre CAR-T pour une évaluation complète

- 2) **La présentation du cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) hebdomadaire dans les centres CAR-T (60)** : Ces réunions sont composées de médecins de plusieurs services (médecins greffeurs, hématologues, oncologues...) et permettent de présenter le cas en détaillant l'historique du patient
- 3) **L'évaluation clinique du patient** : Des examens complémentaires sont effectués, on recherche dans un premier temps des comorbidités éventuelles (atteinte cardiaque, rénale, pulmonaire ou encore la présence d'une charge virale). Des examens cliniques approfondis sont par la suite réalisés pour confirmer la performance status et étudier les symptômes biologiques (61). Cette étape est indispensable pour déterminer si le patient est apte ou non à attendre 4 à 5 semaines jusqu'à la réinjection des CAR-T. Il faut un patient ayant un myélome multiple suffisamment avancé pour être sélectionné et en même temps une maladie pas trop agressive pour pouvoir attendre ce délai. Le consentement éclairé du patient est également indispensable pour son éligibilité
- 4) **La confirmation de l'éligibilité et la commande des CAR-T Cells** : A la suite de cette évaluation clinique, le patient jugé éligible aux CAR-T est reçu par une infirmière de coordination. On réexplique alors les différentes étapes du parcours CAR-T, les effets indésirables, on collecte également des informations sur le mode de vie, la situation familiale et sociale du patient (61). La commande des CAR-T est ensuite faite auprès du laboratoire afin de réserver un slot de fabrication. Le nombre de commandes demandées est souvent beaucoup plus élevé que le nombre de slot disponibles par le laboratoire, d'où l'importance de choisir le patient répondant aux plus grands nombres de critères possibles

Le choix du bon patient au bon moment est donc essentiel pour optimiser l'utilisation de cette thérapie onéreuse.

#### **II.6.4. La gestion des coûts**

La gestion des coûts constitue un défi majeur pour les CAR-T. En effet, cette thérapie se place parmi les médicaments les plus chers jamais commercialisés. Les deux CAR-T autorisés dans le lymphome, Yescarta® et Kymriah®, coûtent entre 300 000 et 350 000 euros en France pour une injection.

Ce prix comprend deux versants (62) :

- Premièrement, les coûts liés à cette thérapie innovante ultra-personnalisée avec une modification génétique des cellules
- Deuxièmement, les coûts liés à la production à distance avec des transports contrôlés et onéreux

De plus, d'autres coûts liés à la prise en charge du patient s'ajoutent au prix du produit. Dans ces coûts annexes, nous retrouvons par exemple : l'hospitalisation, les installations, les nombreuses consultations pré-injection et post-injection ou encore la gestion des effets indésirables (62). Ainsi, on estime qu'une prise en charge globale d'un patient CAR-T peut aller jusqu'à 1 million d'euros. Ce prix très important pose de nombreuses questions aux autorités de santé : Le produit sera-t-il facturé s'il n'est pas administré au patient après réception (en cas de décès par exemple) ? Faut-il faire un paiement à la performance (c'est-à-dire payer le laboratoire uniquement en cas de rémission du patient) ? Faut-il encourager et aider les laboratoires à créer des usines plus proches pour optimiser les coûts de production ? Le prix de cette injection unique ne compense-t-il pas les coûts habituellement engendrés par les traitements classiques ? Enfin, qui doit financer le transport jusqu'au centre CAR-T et le logement à moins de deux heures du centre pendant quatre semaines pour le patient et ses proches ?

Toutes ces questions devront être discutées et résolues par les autorités de santé et les laboratoires pour pérenniser l'utilisation des CAR-T.

### **II.6.5. Le suivi des patients à long terme**

Les CAR-T sont des traitements récents pour lesquels les laboratoires et les autorités de santé manquent encore de recul. De plus, il s'agit de médicaments génétiquement modifiés qui peuvent persister des mois voire des années dans l'organisme. Pour réévaluer en permanence la balance bénéfico-risque et s'assurer que les données de sécurité sont mises à jour régulièrement, les autorités imposent un suivi à long terme des patients ayant reçu des CAR-T. La collecte de ces données est un enjeu majeur à la fois pour les industriels mais aussi pour les établissements de santé.

L'EMA a mis en place l'étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS). Les données sont fournies par l'EBMT (63) au laboratoire (étude par produit). Les objectifs de cette étude sont multiples :

- Identifier, caractériser ou quantifier un risque
- Confirmer le profil de sécurité du médicament
- Mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques

L'EMA a également émis une opinion favorable pour le registre MACRO de l'EBMT comme étant un outil susceptible d'être utilisé pour collecter de façon prospective les données d'efficacité et de toxicité à court et long terme survenant chez les patients traités en Europe avec les CAR-T. En raison de leur statut de « thérapies géniques », le suivi clinique des CAR-T doit être organisé au cours des 15 prochaines années. L'utilisation d'un registre européen permet de disposer d'une vision globale, transnationale et « transpathologies » et évite de multiplier les registres de données.

Pour répondre aux exigences de l'EMA, l'EBMT a donc créé ce nouveau formulaire en ligne permettant de saisir les informations essentielles sur le médicament de thérapie innovante administré, sur la pathologie traitée et sur le devenir du patient (63).

Au-delà des exigences européennes, il existe également des suivis au niveau national. Le groupe coopératif sur le lymphome (LYSA) s'est engagé avec les autorités pour mettre en place un registre CAR-T sur le lymphome recueillant les données requises : le registre DESCAR-T. Le LYSA et ses partenaires, s'appuient sur une structure opérationnelle de recherche clinique, le LYSARC (Lymphoma Academic Research Organisation), qui a dans ses missions la conduite de projets de recherche clinique, épidémiologique et de vie réelle, en vue d'une amélioration des connaissances scientifiques (64). Une liaison entre le registre DESCAR-T et le registre européen EBMT sera mise en place. Fin 2019, la Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC) a déployé un recueil de données concernant les patients traités par CAR-T cells, dont la finalité est scientifique (64). Le modèle de registre pour le myélome est en cours de définition.

Enfin, l'assurance maladie a subordonné le remboursement des CAR-T à la collecte et la transmission de données spécifiques (Arrêté du 30 avril 2019). Il existe trois périodes de recueil (65) :

- Une fois la commande réalisée
- Au moment où l'injection a eu lieu ou au plus tard 180 jours après la date de commande
- 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après la date d'injection.

Le recueil est réalisé par le Département de l'Information Médicale (DIM), les données sont transmises à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

Outre les complexités de mise en place et la multiplicité de ces registres, la collecte des données constitue un véritable défi pour les équipes soignantes dans la mesure où elles ne disposent pas de temps suffisant pour compléter ces données de manière adaptée et efficace.

## Conclusion

Le myélome multiple est une maladie hétérogène tant génétiquement que dans sa prise en charge. Cette hétérogénéité en fait une maladie de choix pour les traitements personnalisés et une médecine de précision. Ces dernières années, l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique et l'apparition de nouvelles thérapies innovantes ont peu à peu transformé le caractère incurable de la maladie pour certains patients.

L'arrivée du premier CAR-T Cells (*i.e* lymphocytes T autologues modifiés génétiquement) Abecma<sup>®</sup> dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire suscite un engouement à la fois de la part des médecins, des experts scientifiques, des agences réglementaires, des laboratoires et des patients. En effet, notre société opère une véritable révolution médicale et sociétale en acceptant de modifier génétiquement nos propres lymphocytes T à des fins thérapeutiques. Les CAR-T sont devenues l'une des immunothérapies les plus prometteuses en oncologie et se sont installées il y a quelques années dans la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B et des leucémies aiguës lymphoblastiques. Ils font aujourd'hui l'objet de nombreux essais cliniques partout dans le monde pour d'autres cancers. Dans le traitement du myélome multiple, Abecma<sup>®</sup> est désormais suivi par d'autres CAR-T, dont celui du laboratoire Janssen ciblant également le BCMA (B-cell maturation antigen), qui a montré des résultats d'efficacité et de tolérance encourageants dans l'étude CARTITUDE.

Pour les patients éligibles aux CAR-T, le parcours de soin suit une procédure longue et rigoureuse faisant intervenir un grand nombre d'acteurs. Ce parcours patient englobe la gestion des effets indésirables comme le syndrome de relargage des cytokines et les neurotoxicités qui peuvent devenir des urgences thérapeutiques. La mise en place des CAR-T fait face à des défis réglementaires et opérationnels venant premièrement des spécificités du produit et deuxièmement de l'organisation actuelle de l'hôpital. En effet, la spécificité des CAR-T conduit à de nombreuses contraintes logistiques: double accréditation des centres indispensables pour pouvoir injecter le produit, besoin de personnel qualifié, coûts très élevés du traitement, sélection du bon patient, temps de fabrication, suivi post-injection... Cette nouvelle thérapie nécessite, plus qu'aucune autre, une organisation rigoureuse du système de soins et une coordination des différents acteurs.

Nous ne sommes qu'au début de « l'ère CAR-T » et à moyen terme, de nombreuses améliorations sont envisageables. Il faudra notamment diminuer les problèmes de résistance liés à la tumeur ou aux CAR-T eux-mêmes, les problèmes de toxicité, mais aussi et surtout les délais de production (un patient, un lot) qui restent un véritable point noir pour les patients dont le myélome multiple est agressif et évolue rapidement. Les experts souhaiteraient également utiliser les CAR-T dans des lignes plus précoces pour pouvoir proposer le traitement à un plus grand nombre de patient. A plus long terme, d'autres axes de recherche sont prévus: les CAR-T allogéniques à partir de donneurs sains (ils pourraient révolutionner la prise en charge en augmentant le nombre de patients éligibles et en limitant les contraintes liées à la coordination des différents acteurs), les CAR-T dans les tumeurs solides (notamment le cancer du sein)

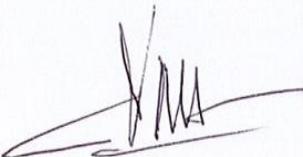
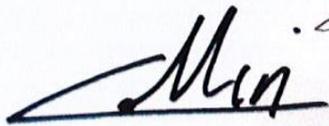
ou encore les CAR-NK fabriqués à partir des cellules Natural Killer. Les CAR-T ont ainsi ouvert un champ thérapeutique nouveau en oncohématologie, dont les possibilités sont aussi vastes que complexes.

**Le Directeur de thèse,**

**Le Président,**

**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

**Bertrand Collin**



**Dijon, le  
Le Vice-Doyen,**



**Eric LESNIEWSKA**



## Bibliographie

1. SFH. Hématologie. Elsevier-Masson. 3<sup>e</sup> édition ; 2018. Référentiels des Collèges.
2. HAS-INCA. Guide Affection de longue durée «Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Myélome multiple». Décembre 2010. [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1021489/fr/ald-n-30-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1021489/fr/ald-n-30-myelome-multiple)
3. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette. 2e édition ; 2005.
4. Mailankody S. et al. «Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma». *Leukemia & lymphoma*. 2010; 51(12): 2159-2170.
5. M Coordonné par Philippe Moreau. Le myélome multiple. 2009. Hématologie collection FMC. SFH. John Libbey Eurotext.
6. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM) - Maladie – L'épidémiologie [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>
7. INVs – Projection de l'incidence et de la mortalité en France en 2011- Myélome multiple et maladie immunoproliférative.
8. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Santé Publique France, Institut national du cancer, Service de biostatistique-bioinformatique des Hospices civils de Lyon; février 2019.
9. INCa – Survie attendue des patients atteints de cancers en France : états des lieux. Collection rapports et synthèses. Avril 2010.
10. Hillman RS, Ault KA, HM. Hématologie – En pratique Clinique – Guide de diagnostic et de traitement. 2007 Médecines-Sciences. Flammarion.
11. Roodman GD. «Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma». *Journal of bone and mineral research*. 2002; 17 (11) : 1921-25.
12. Palumbo A. Multiple Myeloma. *NEJM*. 2011; 364 (11): 1046-1060.
13. Godfrey J. et al. «The role of natural killer cells in immunity against multiple myeloma». *Leukemia & Lymphoma*. 2012.
14. Coppola A. et al. «Bleeding and Thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders». *Seminars in thrombosis and Hemostasis*, 2011, 38(8): 929-945.

15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. «Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group». *J Clin Oncol*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. «International staging system for multiple myeloma». *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
17. Guides patients : Comprendre le myélome multiple. Octobre 2015 [Internet]. [cité le 22 octobre 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-le-myelome-multiple>
18. Varet B. *Le livre de l'interne – Hématologie* (2007). 2<sup>ème</sup> édition. Médecines-Sciences. Flammarion.
19. Elice F. & Rodeghiero F. «Hematologic malignancies and thrombosis». *Thromb Res* (2011), DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.034
20. *Idees-vraies-fausses-myelome-multiple.pdf* [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/uploads/PDF/Guides/Idees-vraies-fausses-myelome-multiple.pdf>
21. Heusschen R, Muller J, Duray E, Withofs N, Bolomsky A, Baron F, et al. «Molecular mechanisms, current management and next generation therapy in myeloma bone disease». *Leuk Lymphoma*. 2 janv 2018;59(1):14-28.
22. Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. «The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma». *Bone*. juin 2008;42(6):1007-13.
23. Quach H, Ritchie D, et al. «Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma». PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907437>
24. Bazarbachi AH, et al. «Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview» *Leukemia*. 2019;33(10):2343-2357.
25. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, Wäsch R, Giaccone L, Auner HW, et al. «From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives». *Haematologica*. 1 févr 2018;103(2):197-211.
26. Dimopoulos MA, Moreau P, et al. «Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Ann Oncol*. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
27. G. Fouquet , V. Richez, S. Guidez S. Manier, X. Leleu. «Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma». *Correspondances en Onco- Hématologie*. 2018;13(2):106-12.
28. Mailankody S et al. «Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS)». *Blood* 2011; 118: 4086-92.

29. Thomas A et al. «Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s». *Blood* 2012; 119(12): 2731-37.
30. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. «Multiple myeloma». *Nat Rev Dis Primer*. 20 juill 2017;3:17046.
31. ABECMA (idecabtagene vicleucel). Annexe I - Résumé des caractéristiques du produit. Bristols-Myers-Squibb, 2021.
32. Smith J.W. «Apheresis Techniques and Cellular Immunomodulation». *Ther Apher*. 1997;1(3):203-6.
33. Fesnak AD, Davis MMS and Levine BL. «Production of Chimeric Antigen Receptor T cells». *StemCell Technologies*. 2017
34. Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. «Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy». *J Natl Cancer Inst*. Jul 2016;108(7) : djv439
35. Pahle J, Walther W. «Vectors and strategies for nonviral cancer gene therapy». *Expert Opin Biol Ther*. 2 avr 2016;16(4):443-61.
36. Galetto R. «Cellules CAR-T allogéniques». *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202,n°7, 1421-1430, séance du 2 octobre 2018.
37. AF3M Association Française des malades du Myélome Multiple ; Accueil/Connaître et combattre/Informations sur la maladie/Diagnostic [Internet]. [Cité le 10 Nov 2021]. Disponible sur : <https://www.af3m.org/connaitre-et-combattre-le-myelome/questions-sur-la-maladie/diagnostic.html>
38. Marie Thérèse Rubio, Jeanne Galaine, Christophe Borg, Etienne Daguindau. «Biologie, concepts et principes des CAR-T cells». *Bull Cancer*. Déc 2018;Tome 105(Supplément 2):S135-46.
39. Règlement 1394-2007.pdf [Internet]. [cité 17 Nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/r%C3%A8glement-1394-2007.pdf>
40. Yakoub-Agha I, Ferrand C, Chalandon Y, Ballot C, Castilla Llorente C, Deschamps M, et al. «Prérequis nécessaires pour la mise en place de protocoles de recherche clinique évaluant des thérapies cellulaires et géniques par lymphocytes T dotés de récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ». *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2017;104(12, Supplément):S43-58.
41. Directive 2001/83/CE [Internet]. [cité 17 Nov 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir\\_2001\\_83\\_cons2009/2001\\_83\\_cons2009\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf)
42. ANSM. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 Nov 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de->

43. Haut Conseil des biotechnologies. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés [Internet]. [cité 18 Nov 2021]. Disponible sur:[http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file\\_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf](http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf)
44. Chabannon C, Larghero J. «Réglementations applicables aux CAR-T cells : comment les établissements de santé français peuvent-ils s'organiser pour participer à la production et permettre la délivrance de ces immunothérapies innovantes ? ». Bull Cancer (Paris). 1 déc 2018;105:S198-204.
45. Tokarew N, et al. «Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells». British Journal of Cancer (2019) 120:26–37; <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0325-1>.
46. Cho Shih-Feng, Kenneth C. Anderson and Yu-Tzu Tai. «Targetting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy». Front Immunol. 2018;9:1821.
47. Shih-Feng Cho, Kenneth C. Anderson, and Yu-Tzu Tai. «BCMA CAR T-cell therapy arrives for multiple myeloma: a reality». Ann Transl Med. 2018 Dec; 6(Suppl 2): S93.
48. Robert O. Carpenter, Moses O. Evbuomwan, Stefania Pittaluga et al. «B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma». Clin Cancer Res. 2013;19:2048–60.
49. Eric Sanchez, Mingjie Li, Alex Kitto et al. «Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival». Br J Haematol. 2012;158:727–38
50. Catros V, «Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux». Med Sci (Paris) 2019;35:316-326
51. Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B and Brenner MK. «Design and Development of Therapies using Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells». Immunol Rev. 2014 Jan;257(1):107-26.
52. Gustave Roussy. Les cellules CAR-T. [Internet]. [cité le 19 Nov 2021]. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
53. Nikhil C. Munshi, Larry D. Anderson, Nina Shah, et al. «Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma». N Engl J Med 2021;384:705-16.
54. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. «Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities». Nat Rev Clin Oncol. janv 2018;15(1):47-62.
55. Brudno JN, Kochenderfer JN. «Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management». Blood. 2016;127(26):3321-3330.

56. Oluwole OO, Davila ML. «At The Bedside: Clinical review of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B cell malignancies». J Leukoc Biol. 2016;100:1265-1272.
57. Paula Salmikangas, Niamh Kinsella and Paul Chamberlain. «Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR T-Cells) for Cancer Immunotherapy - Moving Target for Industry?». Pharm Res. 2018;35:152.
58. KYMRIAHA (tisagenlecleucel). Résumé des caractéristiques du produit. Novartis. 2018
59. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Résumé des caractéristiques du produit. Kite. 2020.
60. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique [Internet]. [cité le 29 Nov 2021]. JO du 10 avril 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038353958&categorieLien=id>
61. Damien Lacroix, Emmanuelle Tchernonog. «Parcours patient CAR-T Cells». Réunion Régionale CAR-T Cell Onco Occitanie. Carcassonne, le 28 février 2020
62. La révolution des CAR-T cells. Le Pharmacien de France – Magazine 2018. [Internet] [cité 29 Nov 2021]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/la-revolution-des-car-t-cells>
63. Data Collection on CAR T-cells. EBMT. [Internet]. [cité 30 Nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/registry/data-collection-car-t-cells>
64. The Lymphoma Study Association. LYSA Lymphoma. [Internet]. [cité 30 Nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lysa-lymphoma.org/>
65. Journal Officiel. Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale. NOR : SSAS1908250A.

**TITRE DE LA THÈSE :** Le CAR-T Cells Abecma<sup>®</sup> (idecabtagene vicleucel) : nouvelle perspective thérapeutique dans le traitement du myélome multiple

**AUTEUR :** Lisa Babouot

**RESUMÉ :** Le myélome multiple est une hémopathie maligne grave qui prend naissance dans la moelle osseuse. Cette maladie encore considérée incurable touche principalement les personnes âgées. Le myélome multiple connaît actuellement une révolution thérapeutique avec l'essor des immunothérapies et plus particulièrement des CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) Cells. Cette thérapie se base sur les propres lymphocytes T des patients qui sont modifiés génétiquement ex-vivo et réinjectés. En 2021, Abecma<sup>®</sup> (idecabtagene vicleucel) est le premier CAR-T Cells à avoir obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché dans le myélome multiple en rechute et réfractaire. Malgré l'engouement que ce traitement suscite, il s'accompagne de nombreux défis gérés conjointement par le laboratoire, les centres accrédités, le personnel soignant et les autorités de santé pour garantir qualité, efficacité et sécurité aux patients.

**MOTS-CLÉS :** Myélome multiple en rechute et réfractaire, hématologie, lymphocytes T, CAR-T Cells, Abecma<sup>®</sup>, immunothérapie, médicament de thérapie innovante, médecine personnalisée, syndrome de relargage des cytokines, coordination des centres