



Évaluation de la prévalence, de l'intensité et des conséquences de la neuropathie périphérique induite par le Bortezomib : étude monocentrique observationnelle et transversale

Fantine Barreau

► To cite this version:

Fantine Barreau. Évaluation de la prévalence, de l'intensité et des conséquences de la neuropathie périphérique induite par le Bortezomib : étude monocentrique observationnelle et transversale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03369726

HAL Id: dumas-03369726

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03369726>

Submitted on 7 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

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

Présentée et soutenue publiquement
le 11 Décembre 2020
par

Fantine Barreau

**EVALUATION DE LA PREVALENCE, DE L'INTENSITE ET DES
CONSEQUENCES DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE INDUITE
PAR LE BORTEZOMIB : ETUDE MONOCENTRIQUE
OBSERVATIONNELLE ET TRANSVERSALE**

Directeur de thèse : Dr. David BALAYSSAC

Jury :

Président : Dr. David BALAYSSAC MCU - PH (HDR)
UFR Pharmacie Clermont Ferrand

Membres : Dr. Richard LEMAL MCU - PH
UFR Médecine Clermont-Ferrand

Dr. Anne-Françoise SAPIN MCU - Praticien Attachée
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

Dr. Emmanuel DOYEN Docteur en Pharmacie
Évaluateur PV - ANSM

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

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

Présentée et soutenue publiquement
le 11 Décembre 2020
par

Fantine Barreau

**EVALUATION DE LA PREVALENCE, DE L'INTENSITE ET DES
CONSEQUENCES DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE INDUITE
PAR LE BORTEZOMIB : ETUDE MONOCENTRIQUE
OBSERVATIONNELLE ET TRANSVERSALE**

Directeur de thèse : **Dr. David BALAYSSAC**

Jury :

Président : **Dr. David BALAYSSAC** MCU - PH (HDR)
UFR Pharmacie Clermont Ferrand

Membres : **Dr. Richard LEMAL** MCU - PH
UFR Médecine Clermont-Ferrand

Dr. Anne-Françoise SAPIN MCU - Praticien Attachée
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand

Dr. Emmanuel DOYEN Docteur en Pharmacie
Évaluateur PV - ANSM

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout particulièrement remercier mon directeur de thèse et président de jury, Docteur David BALAYSSAC, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier au sein de l’UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand, d’avoir accepté de m’encadrer pour ce projet. Vos conseils et votre disponibilité ont été d’une aide précieuse. Je suis très heureuse d’avoir pu travailler avec vous sur cette thèse d’exercice, posant la dernière pierre de mon diplôme universitaire. Votre écoute et votre professionnalisme m’auront beaucoup apporté.

Je remercie également le Docteur Richard LEMAL, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier au sein de l’UFR de Médecine de Clermont-Ferrand. Votre contribution a été déterminante au bon déroulement de ce projet. Votre présence au sein de ce jury m’honore.

J’exprime ma gratitude au Docteur Anne-Françoise SAPIN, Maître de Conférence des Universités – Praticien Attaché, au sein de l’UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre enseignement de qualité en hématologie a fortement influencé le choix de mon sujet de thèse.

J’adresse tous mes remerciements au Docteur Emmanuel DOYEN, Évaluateur Pharmacovigilance à l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Ta présence au sein de ce jury est un plaisir. Nos routes se sont croisées pendant mon stage à l’Agence et tu as beaucoup contribué à ce que cette expérience soit des plus enrichissantes, cher voisin de bureau.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Bruno PEREIRA, Biostatisticien Méthodologiste au sein de la Délégation à la Recherche Clinique et à l’Innovation pour son aide précieuse et indispensable dans le traitement des données recueillies.

Je tiens à remercier le Professeur Jacques-Olivier BAY, responsable du service thérapie cellulaire et hématologie clinique au CHU Estaing de Clermont-Ferrand, et son équipe, qui ont rendu possible l’élaboration de cette thèse.

De longues années d'études, et de nombreux soutiens :

A mes parents, qui ont été d'un soutien sans faille toutes ces années. Ma fierté, c'est de faire la vôtre. Je vous dois tout et vous méritez ce diplôme encore plus que moi. A ma sœur qui m'a donné toute l'énergie et le soutien qu'elle pouvait. Par sa réussite, elle a su me montrer où menait le chemin de l'effort et du travail bien fait. A Mathylde, mon petit volcan actif. A Thibaut, qui m'a toujours poussé pour donner le meilleur de moi-même.

A mes amis de la faculté de pharmacie de Clermont Ferrand notamment Agnès, Aline, Anne-Claire, Audrey, Chloé, Mathilde, Juliette. Vous avez rendu ces années de pharma formidables.

A Géraldine, Susie et Fanette, les Paillettes et la Team AREIPS, merci pour cette dernière année d'étude mémorable, la plus belle de mon parcours universitaire.

A Amanda, Clarisse et Célia, mes petites loutres qui m'ont accompagnée depuis toutes ces années sur le chemin de la vie. Je suis très chanceuse de vous avoir.

Enfin un grand merci à Lucie Davesne, David Clarke, Anca Pruna qui ont marqué les débuts de mon parcours professionnel.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	8
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	12
MYELOME MULTIPLE	13
1. Définition	13
2. Épidémiologie	13
2.1. Incidence du myélome multiple	13
2.2. Facteurs de risques.....	14
3. Physiologie	14
3.1. Rappel des cellules sanguines	14
3.2. Fonctions du Lymphocyte B	15
3.3. Réponse médiée par les anticorps	16
3.4. Physiopathologie	18
3.5. Clinique.....	19
3.6. Diagnostic.....	20
3.7. Évolution du myélome	21
3.8. Facteurs Pronostiques	22
4. La prise en charge du MM.....	22
4.1. Traitements symptomatiques	22
4.2. Traitements spécifiques	23
4.3. Évaluation de la réponse	28
4.4. Effets indésirables des traitements	28
MATERIELS ET METHODES	31
1. Justificatif du caractère observationnel	31
2. Objectifs de l'étude	31
2.1. Objectif principal	31
2.2. Objectifs secondaires	31
3. Population étudiée/concernée	32
3.1. Critères d'inclusion.....	32
3.2. Critères de non-inclusion	32
3.3. Modalités de recrutement	32
4. Description de l'étude.....	33
4.1. Critères d'évaluation	33

4.2.	Méthode d'observation ou d'investigation retenue	34
4.3.	Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais.....	34
5.	Durée et modalités d'organisation de la recherche.....	34
5.1.	Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie de l'étude 34	
5.2.	Description des actes pratiqués sur les personnes (description de chacune des visites)	34
5.3.	Description de l'organisation logistique générale de l'étude.....	35
6.	Données recueillies	35
6.1.	Données source	35
6.2.	Recueil de données nominatives.....	37
6.3.	Mode de circulation des données	38
7.	Méthodes statistiques	39
RESULTATS		41
1.	Caractéristiques des patients.....	41
2.	CIPN sensorielle	42
3.	CIPN Motrice	45
4.	Douleurs neuropathiques et traitements analgésiques.....	46
5.	Impact du CIPN sur l'anxiété, la dépression et la qualité de vie	47
DISCUSSION.....		50
CONCLUSION.....		54
REFERENCES.....		55
SERMENT DE GALIEN		61

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure I: Types de cellules sanguines (d'après Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine, 5 ^{ème} édition).....	14
Figure II: Formation des lymphocytes B et T (d'après Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine, 5 ^{ème} édition).....	15
Figure III: Structure d'une immunoglobuline (d'après Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine, 5 ^{ème} édition).....	17
Figure IV: Principales complications du myélome multiple (d'après Collèges Hématologie, p136, 2018)	20
Figure V: Chronologie des médicaments indiqués dans le myélome multiple (d'après International Myeloma Foundation).....	23
Figure VI: Algorithme de traitement actuel pour les patients atteints de MM lors de la première et la deuxième rechute (d'après Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies, 2018).....	27
Figure VII: Schéma évolutif classique du myélome multiple (d'après Collèges Hématologie, p139, 2018)	28
Figure VIII: Organigramme de l'inclusion des patients	41
Figure IX: Distribution des scores sensoriels du QLQ-CIPN20 pour chaque patient et au fil des années après la fin de l'administration du bortézomib	43
Figure X: Proportions de gravité des items QLQ-CIPN20 évaluant les picotements, l'engourdissement, la douleur et les crampes dans les mains et les pieds, chez les patients atteints d'un CIPN sensoriel	44
Figure XI: Forrest plot des odds ratio comparant la CIPN sensorielle aux caractéristiques et traitements des patients	45
Figure XII: Proportion d'anxiété et de dépression selon le CIPN sensoriel	48

TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques des patients (N=67)	42
Tableau 2: Traitements analgésiques en cours chez tous les patients inclus, patients avec un CIPN sensoriel et patients avec une douleur neuropathique	47
Tableau 3: Scores de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-MY20) selon le CIPN sensoriel, et relation avec les scores sensoriels et moteurs de QLQ-CIPN20	49

ABREVIATIONS

AEG	Altération de l'État Général
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIPN	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy
CSP	Cellules Souches hématopoïétiques Périphériques
DKK-1	Dickkopf-1
DN4	Douleur Neuropathique 4
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EVA	Échelle Visuelle Analogique
FACT	Functionnal Assessment of Cancer Therapy
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRQOL	Health-Related Quality of Life
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome
Ig	Immunoglobuline
IL-1b	Interleukine 1-bêta
IL-6	Interleukine-6
IMWG	International Myeloma Working Group
IP	Inhibiteur de Protéasome
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISS	International Staging System
IV	Intra Veineuse
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MDEs	Multiple Myeloma Defining Events
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undertermined Significance
MM	Myélome Multiple
MPT	Melphalan, Prednisone et Thalidomide
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
OAF	Osteoclast Activating Factor
PAD	Bortézomib, Doxorubicine et Dexaméthasone
PCL	Plasma-Cell Leukemia
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire - Cancer 30
QLQ-CIPN20	Quality of Life Questionnaire - Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma 20

QST	Quantitative Sensory Testing
Rank-L	RANK-ligand
SC	Sous-Cutanée
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
TNF	Tumor Necrosis Factor
USD	United States Dollar
VCD	Bortézomib, Cyclophosphamide et Dexaméthasone
VMP	Bortézomib, Melphalan et Prednisone
VRD	Bortézomib, Lénalidomide et Dexaméthasone
VTD	Bortézomib, Thalidomide et Dexaméthasone

INTRODUCTION

Les neuropathies périphériques induites par les chimiothérapies anticancéreuses (CIPN) restent un vrai problème en oncologie (1). Ces CIPN sont induites par certaines classes d'anticancéreux comme les taxanes (paclitaxel et docétaxel), les sels de platine (cisplatine et oxaliplatine), les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (vincristine), le bortézomib, la thalidomide et l'éribuline (1)(2). Ces CIPN se traduisent essentiellement par des troubles sensitifs comme des paresthésies, des dysesthésies ou des engourdissements. Plus rarement, elles peuvent être associées à des troubles moteurs ou végétatifs (1).

D'après les recommandations de l'ASCO, aucun traitement ne peut être proposé comme « gold standard » pour prévenir ou traiter les CIPN (3)(4). Par conséquent, les oncologues réduisent ou stoppent les doses d'anticancéreux neurotoxiques, car les patients atteints de CIPN ont une nette dégradation de leur qualité de vie et souffrent de comorbidités notamment d'anxiété, de dépression et des troubles du sommeil (5)(6). De ce fait, la compréhension de la physiopathologie des CIPN est essentielle pour pouvoir proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Parmi les anticancéreux neurotoxiques, le bortézomib demeure relativement peu étudié en terme de physiopathologie en comparaison des sels de platines ou des taxanes, alors que la neurotoxicité du bortézomib reste un facteur limitant du traitement.

Seulement 2 études, Cata et al. et Boyette-Davis et al., ont évalué quantitativement et qualitativement les troubles sensitifs chez les patients atteints de neuropathies périphériques induites par le bortézomib administré par voie intraveineuse (7)(8). Dans ces 2 études, les patients présentaient une distribution des troubles sensitifs caractéristique des CIPN dites en gants et chaussettes (stocking-glove distribution) affectant les extrémités distales des membres. Une quantification des seuils sensitifs (QST) a été effectuée et a permis de mettre en évidence un certain nombre d'anomalies sensitives. Les patients neuropathiques souffrent de déficits de la sensibilité tactile et de troubles de la sensibilité thermique. Dans l'étude princeps de Cata et al., les patients présentent une hypersensibilité au froid douloureux (patients CIPN vs contrôles sains : $10,4 \pm 2^\circ\text{C}$ vs $3 \pm 1^\circ\text{C}$; $p < 0,05$), un déficit de perception du chaud (patients CIPN vs contrôles sains : $40,2 \pm 1,4^\circ\text{C}$ vs $37 \pm 0,74^\circ\text{C}$; $p < 0,05$) et un déficit de sensibilité au chaud douloureux (patients CIPN vs contrôles sains : $47,7 \pm 1,5^\circ\text{C}$ vs $44,1 \pm 0,8^\circ\text{C}$; $p < 0,05$) (7).

Cependant, les troubles sensitifs au froid seraient plus inconstants, car chez des patients neuropathiques souffrant de neuropathie périphérique induite par le bortézomib, une autre étude de la même équipe n'a retrouvé que les anomalies sensibles tactiles et thermiques au chaud, mais n'a pas mis en évidence d'anomalie de perception du froid (8). Enfin, quelques rares cas de troubles auditifs induits par le bortézomib ont été décrits dans la littérature (9)(10). Cette ototoxicité serait liée à une altération du fonctionnement des péroxysomes (11).

Aucune étude n'a réellement évalué la prévalence de la neuropathie induite par le bortézomib sur le long terme. Les seules études avec un suivi sur le long terme ont effectué une évaluation cumulative sur 22 mois (12), 32 mois (13) et 60 mois (14) de la réponse thérapeutique et des effets indésirables induits par le bortézomib. Aucune étude dédiée aux effets indésirables neurologiques n'a été menée sur le long terme. Ainsi, la prévalence, la durée, l'intensité et la réversibilité de la neuropathie induite par le bortézomib sont mal connues sur le long terme (au-delà de 5 ans).

De plus, un outil de mesure comme le questionnaire QLQ-CIPN20 (EORTC) évaluant l'intensité des troubles sensitifs, moteurs et végétatifs associés aux CIPN, questionnaire présenté comme un des outils les plus spécifiques dans l'évaluation des CIPN n'a été que peu testé dans cette population de patients (15)(16).

OBJECTIF DE L'ETUDE

Ce projet d'étude doit permettre d'apporter des connaissances précises sur la prévalence, l'intensité et les conséquences de la neuropathie induite par le bortézomib sachant qu'au CHU de Clermont-Ferrand, la voie d'administration du bortézomib était intraveineuse jusqu'en 2012 et par voie sous-cutanée après 2012. Le recul jusqu'à au moins 9 ans pourrait fournir des informations sur la cinétique d'apparition et de disparition de la neuropathie après les cures de chimiothérapie (données inconnues dans la littérature à ce jour). Enfin, ces données acquises dans un contexte français relatives à la neuropathie induite par le bortézomib pourront servir à des études ultérieures évaluant de nouvelles stratégies interventionnelles pour prévenir et/ou traiter la neuropathie induite par le bortézomib.

MYELOME MULTIPLE

1. Définition

Le myélome multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie incurable des plasmocytes. Elle se caractérise par une croissance incontrôlée des plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Elle conduit à la surproduction d'immunoglobulines ou de chaînes d'immunoglobulines intactes et non fonctionnelles qui peuvent être décelées dans le sang et/ou les urines. L'accumulation des immunoglobulines monoclonales et l'interaction des plasmocytes tumoraux avec d'autres cellules de la moelle osseuse entraînent de nombreux symptômes tels que des anémies, des lésions osseuses, des infections, des hypercalcémies, des insuffisances rénales, de la fatigue et de la douleur (17)(18).

2. Épidémiologie

2.1. Incidence du myélome multiple

L'incidence du MM est généralement plus élevée dans les pays développés. La prévalence du MM est en augmentation en raison de l'amélioration progressive de la survie globale (19). En France, le nombre de nouveaux cas de MM s'élève à 4000 par an. En tant que maladie rare, le MM représente 1% de l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes (18)(20). Au sein de l'Union Européenne, une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins d'une personne sur 2 000. Ainsi en France, une maladie est rare si elle affecte moins de 30 000 personnes (21).

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes (18)(20). La survie moyenne est de 7,7 ans pour les patients de 65 ans et moins alors qu'elle n'est que de 3,4 ans chez les patients de 66 ans et plus (19). Environ 2,8% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans, cette pathologie peut donc toucher également une population plus jeune (20).

Aux États-Unis, on estime à 30 280 (17 490 hommes et 12 790 femmes) le nombre de nouveaux cas sur l'ensemble de l'année 2017, soit 1,8% de l'incidence des nouveaux cancers avec un ratio hommes/femmes de 1,5.

Il existe également une disparité raciale marquée dans l'incidence de la MGUS et du MM, avec un risque deux à trois fois plus élevé chez les personnes de race noire que chez les personnes de race blanche après ajustement en fonction des facteurs de risques socioéconomiques, suggérant une prédisposition génétique. Par ailleurs, l'incidence est particulièrement faible dans les pays asiatiques (19).

2.2. Facteurs de risques

Le MM est une maladie pouvant être favorisée par des facteurs tant environnementaux que génétiques. Ces différents facteurs de risques ont des degrés d'importance plus ou moins élevés. Il s'agit principalement de la présence de maladies précurseurs, telle qu'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), l'âge et le sexe. L'obésité et l'exposition aux herbicides sont également deux facteurs démontrant un risque significatif de développer un MM. Ils peuvent faire l'objet de prévention, en particulier dans le milieu agricole pour les pesticides (19).

3. Physiologie

3.1. Rappel des cellules sanguines

Le sang est constitué de plusieurs types de cellules ou éléments figurés qui sont les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes (Figure I) (22). Le lymphocyte B (LB), futur plasmocyte en fait partie.

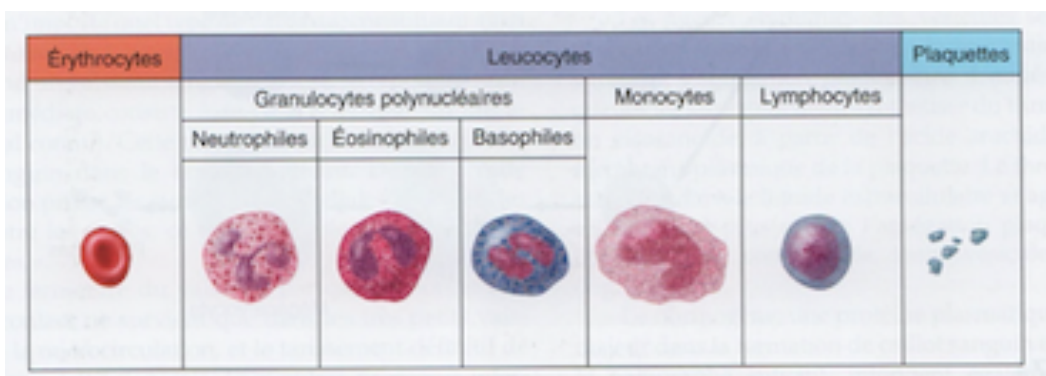


Figure I: Types de cellules sanguines (d'après *Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine*, 5^{ème} édition)

3.2. Fonctions du Lymphocyte B

Les LB, tout comme les granulocytes polynucléaires et les monocytes, font partie de la famille des leucocytes. Ils se différencient d'abord dans la moelle osseuse pour ensuite migrer dans les organes lymphoïdes secondaires (Figure II).

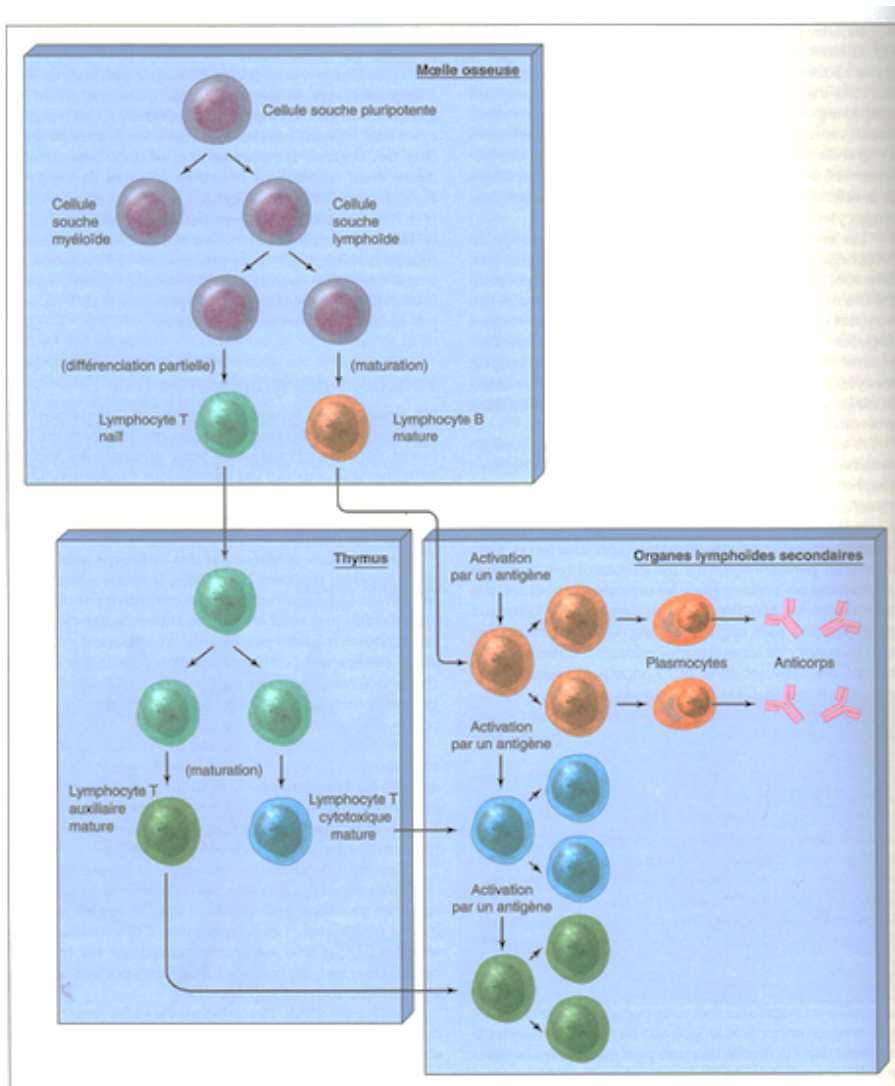


Figure II: Formation des lymphocytes B et T (d'après *Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine*, 5^{ème} édition)

Les LB ont pour fonctions principales :

- D'initier les réactions immunitaires médiées par des anticorps en fixant des antigènes spécifiques aux récepteurs des membranes plasmiques des lymphocytes B. Ces récepteurs, tout comme les anticorps, sont des immunoglobulines,
- De se transformer en plasmocytes sécréteurs d'anticorps au cours de l'activation,
- De présenter l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires (22).

3.3. Réponse médiée par les anticorps

Rappelons qu'une fois activés par des antigènes et les cytokines des lymphocytes T (LT) auxiliaires, les LB prolifèrent et se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes dérivés d'un LB ne sécrètent qu'un anticorps donné. Les récepteurs des LB et les anticorps des plasmocytes constituent la famille des protéines appelées immunoglobulines. Physiologiquement, ces protéines sont capables de circuler dans le sang et d'agir contre des éléments étrangers tels que des toxines et bactéries ou des cellules anormales (23).

A noter que les récepteurs du LB ne peuvent être strictement considérés comme des anticorps car ils ne sont pas sécrétés. Bien que leurs structures soient identiques, seules les immunoglobulines sécrétées sont appelées anticorps (22).

Les réponses médiées par les anticorps sont appelées réponses humorales. Le terme « humoral » fait référence à une communication s'effectuant par des messagers chimiques solubles (ici, les anticorps dans le sang) (22).

Chaque molécule d'immunoglobuline est constituée de quatre chaînes polypeptides interconnectées (Figure III). Les deux longues chaînes sont appelées chaînes lourdes et peuvent être de 5 sortes différentes (IgG, IgA, IgD, IgE et IgM), et les deux courtes chaînes légères (kappa et lambda) (23). Les liaisons entre les chaînes sont des ponts disulfures (22).

IgA : Classe d'anticorps sécrétée par les revêtements des différents « tracts » de l'organisme.

IgD : Classe d'anticorps de rôle inconnu.

IgE : Classe d'anticorps qui intervient dans l'hypersensibilité immédiate et la résistance aux parasites.

IgG : Classe d'anticorps la plus abondante dans le plasma.

IgM : Classe d'anticorps qui apparaît en premier au cours de toute réaction immunitaire.

Avec les IgG, les IgM constituent la part essentielle de l'immunité humorale contre les bactéries et les virus (22).

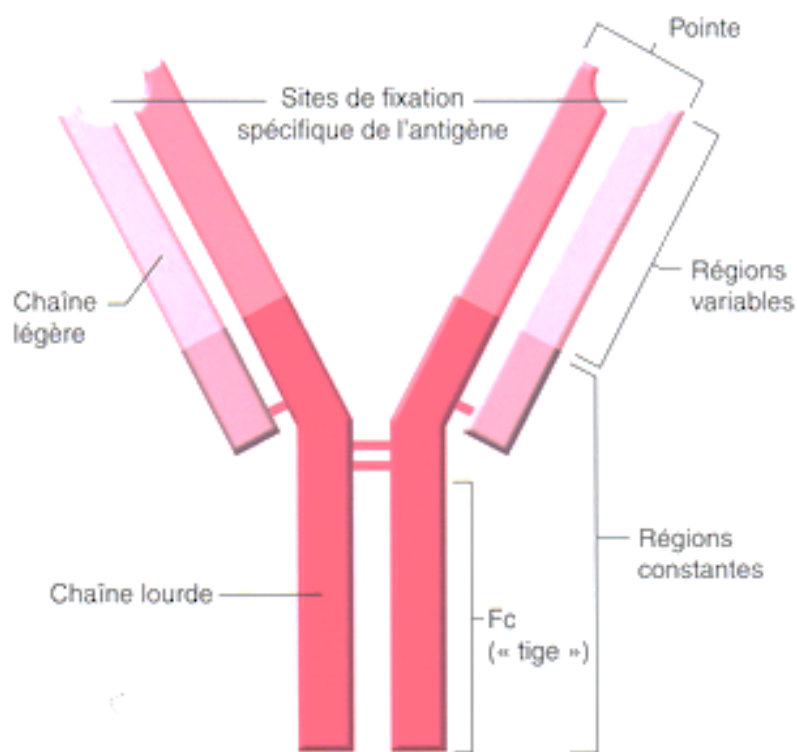


Figure III: Structure d'une immunoglobuline (d'après *Les Mécanismes du Fonctionnement de l'Organisme, Physiologie Humaine*, 5^{ème} édition)

Les immunoglobulines portent une tige appelée fragment Fc (Figure III), comprenant la moitié inférieure de deux chaînes lourdes. Les parties supérieures de chaque chaîne lourde et les chaînes légères qui les accompagnent forment le site de fixation de l'antigène, soit la séquence d'acides aminés qui fixe l'antigène. Les séquences des acides aminés du fragment Fc sont identiques pour toutes les immunoglobulines d'une même classe (IgG, IgE, etc.). A *contrario* des régions constantes des chaînes lourdes et légères, les séquences des acides aminés des sites de fixation de l'antigène varient d'une immunoglobuline à une autre, au sein de la même classe. Ce sont des régions variables. Par conséquent, chacune des 5 classes d'anticorps peut contenir des millions d'immunoglobulines uniques, chacune ne pouvant se fixer que sur un antigène spécifique ou sur plusieurs antigènes dont les structures sont très proches (22).

3.4. Physiopathologie

Dans la plupart des MM, les plasmocytes monoclonaux produisent des immunoglobulines monoclonales anormales ou des fragments de celles-ci en très grande quantité. Cette immunoglobuline monoclonale n'a pas de rôle au sein de l'immunité, mais elle est mesurable dans le sang ou les urines (23). La prolifération plasmocytaire provoque une hématopoïèse anormale tout comme une lymphopoïèse B anormale. Elle a alors pour conséquence une diminution des immunoglobulines (Ig) polyclonales et une majoration du risque infectieux (24).

Les cellules monoclonales fabriquent des *Osteoclast Activating Factor* (OAF). Ce sont des ensembles de cytokines qui entraînent une activation des ostéoclastes et une inhibition des ostéoblastes induisant une destruction osseuse majorée par l'apparition de signes osseux et une hypercalcémie. L'interleukine 1-bêta (IL-1b), le *tumor necrosis factor* (TNF), l'interleukine-6 (IL-6) le RANK-ligand (Rank-L) peuvent faire partie de cet ensemble de cytokines (25)(24). L'activité des ostéoblastes est également inhibée par Dickkopf-1 (DKK-1), une cytokine sécrétée par les plasmocytes tumoraux. Le taux de DKK-1 et le nombre de lésions osseuses semblent être corrélés (24). De plus, la sécrétion des IL-6 par les plasmocytes provoquent un autre phénomène. Cette cytokine induit la différenciation des LB en plasmocytes et inhibe leur mort par apoptose (24). Cet auto-entretien rend la maladie incurable du fait de l'impossibilité de détruire tous les clones et donc de soigner la maladie (25).

La survenue d'évènements chromosomiques et moléculaires est liée à l'apparition de la maladie (24). Il n'a pas été mis en évidence à ce jour un profil mutationnel caractéristique du MM. Les mutations sont extrêmement variables et peu récurrentes. On peut toutefois noter que des mutations de la région chromosomique 14q32 du gène codant la chaîne lourde des immunoglobulines sont fréquentes et associées à l'émergence de la pathologie (26). D'autres évènements chromosomiques et moléculaires supplémentaires ont été mis en évidence tels que la translocation t(4;14), la surexpression de l'oncogène c-myc. La mutation ponctuelle de N-Ras est constatée dans 50% des cas au diagnostic et dans 80% des formes avancées. On retrouve également la mutation ponctuelle de l'anti-oncogène p53 dans 30% des myélomes avancés (24).

3.5. Clinique

Le MM est une maladie très « polymorphe » qui nécessite donc souvent des concertations pluridisciplinaires (25). Son évolution classique est une succession de plusieurs phases de rémissions et de rechutes caractérisant son profil de maladie chronique (23). Les atteintes cliniques les plus fréquentes sont les lacunes ostéolytiques pouvant menacer l'intégrité de l'os et provoquer la fracture (26).

Les signes osseux se traduisent par :

- La présence de géodes principalement au niveau des os du crâne et des os lourds,
- Des douleurs lancinantes osseuses surtout au niveau du rachis, des côtes et du bassin,
- Des fractures spontanées induites par la déminéralisation,
- Une ostéoporose, des lésions ostéolytiques souvent mises en évidence lors d'un bilan radiologique osseux (IRM) tout comme les géodes (25).

De plus, les anticorps monoclonaux (surtout les IgG) fabriqués par les plasmocytes seront responsables des symptômes suivants :

- D'un syndrome d'hyperviscosité induisant céphalées et vertiges,
- D'une néphropathie tubulaire traduisant une atteinte de la fonction rénale,
- D'une amylose après complexation des immunoglobulines monoclonales avec la substance amyloïde. Cette complexation peut aboutir à une insuffisance cardiaque si elle a lieu au niveau du cœur (25).

L'altération de l'état général (AEG) fait également partie des signes cliniques généralement observés. L'hyperviscosité provoque quant à elle des paresthésies, des troubles visuels, des céphalées (25).

Les complications sont nombreuses (Figure IV). Les plus fréquentes sont l'hypercalcémie maligne, le syndrome d'hyperviscosité, l'insuffisance rénale définitive chez 50% des patients. De plus, on retrouve fréquemment les manifestations ostéo-neurologiques, les infections en majorité des pneumopathies, et l'amylose rénale et cardiaque (25).

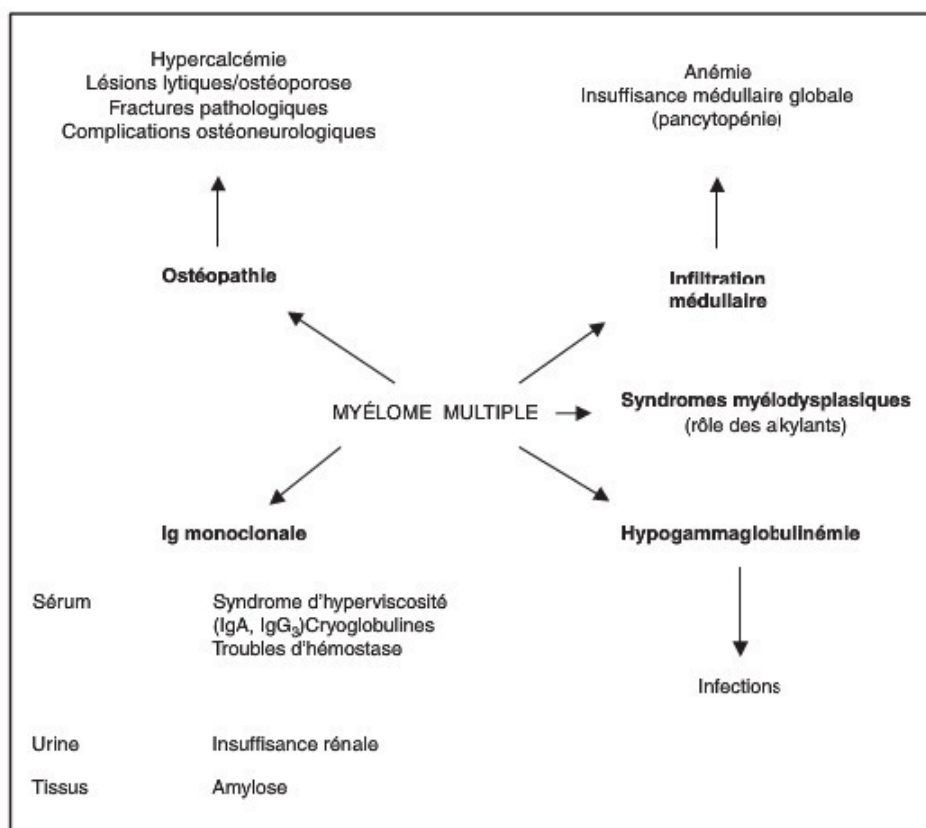


Figure IV: Principales complications du myélome multiple (d'après Collèges Hématologie, p136, 2018)

3.6. Diagnostic

On distingue différents types et sous types de MM en fonction de l'immunoglobuline produite par le plasmocyte anormal (27). La revue de Kyle et al. présente des données concernant la distribution des Ig chez les patients atteints de MM. Les IgG représentent 52%, les IgA 21% et seulement 16% pour la sécrétion de chaînes légères (myélome de Bence-Jones). Les phénotypes IgD et IgM sont beaucoup plus rares (2% et 0,5% respectivement) (28). L'*International Myeloma Foundation* répertorie également le myélome non sécrétoire en tant que type de myélome rare (1 à 2% des patients) (27).

Le diagnostic du MM a longtemps été basé sur la détermination des critères CRAB (*hypercalcemia, renal failure, anemia, or lytic bone lesions*). Les critères CRAB se définissent par la présence d'une hypercalcémie, d'une dysfonction rénale, d'une anémie ou de lésions osseuses. L'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a redéfini des critères de diagnostic en plus des caractéristiques classiques CRAB (29).

Aujourd'hui, le diagnostic positif repose sur la présence d'au moins un de ces deux critères :

- La présence d'un composant monoclonal $\geq 10\%$ dans la moelle osseuse,
- Une infiltration médullaire plasmocytaire prouvée par biopsie ou une présence monoclonale extramédullaire.

S'ajoute la preuve d'au moins un événement définissant le MM (*Multiple Myeloma Defining Events* MDEs), biomarqueurs de malignité :

- La présence d'un critère CRAB,
- 60% ou plus de plasmocytes monoclonaux à l'examen de la moelle osseuse,
- Plus d'une lésion focale d'au moins 5 mm déterminée à l'aide d'une IRM,
- Un rapport chaînes légères libres monoclonales/chaînes légères libres non monoclonales ≥ 100 , à condition que le niveau absolu des chaînes légères libres monoclonales soit d'au moins 100 mg/L.

Les critères de diagnostic mis à jour représentent un changement dans l'approche du myélome avec un impact considérable sur la gestion de la maladie (29)(30).

3.7. Évolution du myélome

Dans sa forme classique, la pathologie a une évolution progressive (26). La maladie débute généralement par des formes asymptomatiques à savoir le MGUS pouvant évoluer pour une petite proportion de patients en myélome indolent (ou *Smoldering Multiple Myeloma* SMM). Ces formes sont diagnostiquées fortuitement lorsque des tests sont effectués pour enquêter sur d'autres pathologies. Les directives actuelles recommandent une surveillance active mais pas de traitement (31). La progression de la maladie peut ensuite s'intensifier en myélome multiple symptomatique (26).

Des formes particulières relatives au myélome peuvent exister. Le plasmocytome solitaire se compte parmi elles. Il s'agit d'une masse de plasmocytes anormaux et cancéreux localisés dans les os ou les tissus. Certains patients diagnostiqués développeront un MM à la suite de cette pathologie (32). Il existe également une évolution ultime du MM en leucémie à plasmocytes (*plasma-cell leukemia*, PCL). Celle-ci est marquée par l'indépendance des cellules tumorales au microenvironnement (26). D'autres pathologies en relation directe avec le MM existent, l'IMWG a déterminé, pour chacune d'entre-elles, les critères de diagnostic différentiels (29).

3.8. Facteurs Pronostiques

Il existe trois systèmes permettant de stratifier le risque de mauvais pronostic d'un MM.

Le premier est la classification de Durie et Salmon. Elle est essentiellement basée sur des données biologiques comme les taux d'hémoglobine, d'immunoglobuline et de calcémie. Elle reflète la masse tumorale (33). Cependant l'*International Staging System* (ISS), le score pronostic international, remplace maintenant cette ancienne classification pronostique. Elle évalue le taux de bêta-2-microglobuline et l'albuminémie. Ce deuxième système définit trois stades (I, II et III) traduisant le score d'agressivité de la maladie (34).

Des anomalies cytogénétiques défavorables peuvent également être décrites dans un troisième système. La présence des translocations t(4;14) ou t(14;20) ou encore d'une délétion del(17p) sera signe d'un mauvais pronostic (35). Un rapport de l'IMWG suggère qu'une combinaison du score ISS et des anomalies cytogénétiques au sein d'un score ISS révisé (R-ISS) déterminerait une meilleure stratification du risque et permettrait alors une meilleure adaptation des traitements proposés aux patients (36). Cependant, les analyses mutationnelles ou d'expression génétique ne sont pas encore intégrées dans les examens de routine (26).

4. La prise en charge du MM

Le MM est une maladie incurable. Le but est donc de maintenir une bonne qualité de vie et d'éviter les complications le plus longtemps possible.

4.1. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques font partie de la prise en charge globale du MM. Ils comprennent notamment le traitement de l'hypercalcémie, des lésions squelettiques, de l'anémie et la prévention des infections.

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur l'hydratation, la prise de corticostéroïdes et de biphosphonates, qui est l'élément le plus important dans les soins de soutien pour prévenir ou réduire le nombre de lésions squelettiques. Il est possible d'avoir recours à la chirurgie en cas de complication. Cependant si celle-ci est contre-indiquée, la radiothérapie externe permet d'obtenir également un effet antalgique.

Plus de la moitié des patients sont atteints d'anémie dès le diagnostic dont 20% présentent une forme sévère. Beaucoup se voient proposer un traitement par EPO. Cette thérapie contribue à une amélioration de la qualité de vie en diminuant l'incidence et les effets indésirables de l'anémie.

Il est également conseillé aux patients de recevoir une vaccination contre le virus de la grippe et le pneumocoque. Une prise d'antibiotiques en prophylaxie peut être envisagée dans le cadre de la prévention des infections (24) (35).

4.2. Traitements spécifiques

Bien que le myélome soit toujours incurable, de nouveaux traitements ont été développés au cours des 20 dernières années. Ces nouvelles thérapies ont permis d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients. Cependant, elles impliquent de fréquentes visites à l'hôpital et sont de plus en plus coûteuses (37).

La mise en place d'un traitement est recommandée uniquement chez les patients ayant un MM symptomatique. Une surveillance attentive de la maladie est préconisée chez les personnes ne présentant pas de symptôme.

Plusieurs traitements sont possibles. Le choix repose principalement sur l'âge et les comorbidités du patient ainsi que le pronostic du myélome. Historiquement, le myélome était traité par des agents alkylants, doxorubicine et corticoïdes. L'apparition d'agents immunomodulateurs (IMiD) et du bortézomib (Velcade®), inhibiteur sélectif du protéasome, à partir des années 2000, a eu un impact considérable sur la survie des patients (Figure V).

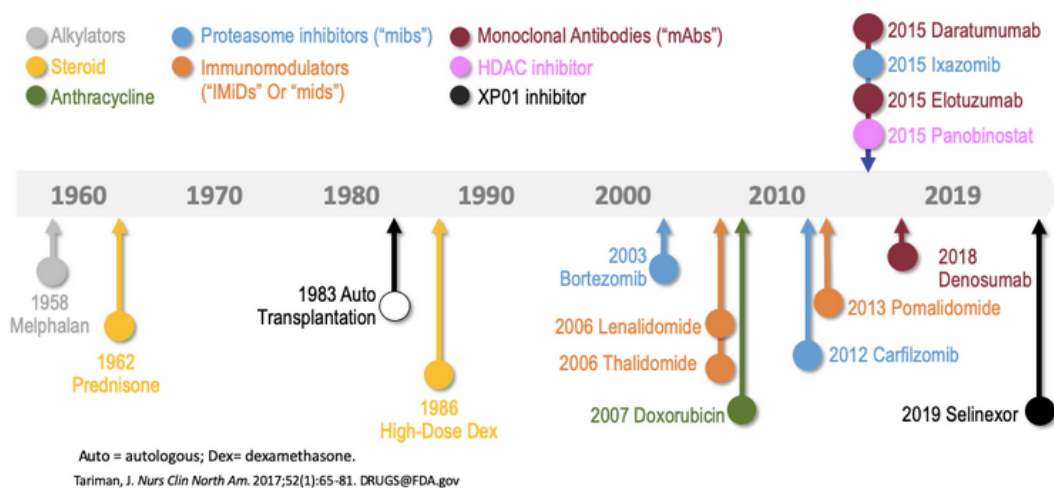


Figure V: Chronologie des médicaments indiqués dans le myélome multiple (d'après International Myeloma Foundation)

4.2.1. Traitements de première intention pour les patients éligibles à une greffe, de moins de 65 ans ou moins de 70 ans sans comorbidités majeures.

Les sujets jeunes se distinguent par leur capacité à recevoir un traitement plus lourd que les sujets âgés (26). Le traitement de référence actuel repose sur une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSP).

Le schéma thérapeutique repose sur une **induction** visant à réduire la masse tumorale. Ensuite, une chimiothérapie d'**intensification** précède la réalisation de l'**autogreffe** de cellules souches. Cette étape permet d'augmenter le taux de réponse et réduit la durée de l'aplasie iatrogène. L'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a mis en évidence, dans une étude randomisée, qu'une seconde autogreffe effectuée 3 mois après la première, améliore la survie globale des patients, en particulier ceux qui n'ont pas une très bonne réponse partielle après la première autogreffe. Un traitement de **maintenance** est enfin mis en place, jusqu'à une potentielle rechute.

L'**allogreffe** pourrait être un traitement potentiellement curatif du MM. Cependant le taux élevé de décès toxiques limite cette approche à un nombre restreint de candidats. Il doit s'agir de patients jeunes avec un donneur *human leukocyte antigen* (HLA) compatible (24).

- Induction

L'induction est généralement composée d'un triplet à base de bortézomib. Les combinaisons les plus fréquemment utilisées en Europe, d'après un sondage de l'*European Hematology Association*, sont soit une association bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD), soit une association bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD). De plus, le triplet bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRD) apparaît comme préférable mais n'est pas, pour le moment, une option approuvée dans plusieurs pays européens. L'association bortézomib, doxorubicine et dexaméthasone (PAD) est une combinaison existante peu prescrite. Ces résultats soutiennent les directives actuelles de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) qui recommandent une thérapie d'induction avec un régime en triplet (VTC, VCD, PAD ou VRD) (38).

- Autogreffe de cellules souches

Un prélèvement de cellules souches doit être réalisé pour l'autogreffe après administration de *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) seul ou associé au cyclophosphamide. Ensuite, la chimiothérapie d'intensification, effectuée avant la greffe, consiste à administrer de hautes doses de melphalan (200 mg/m²). C'est une étape importante qui doit être réalisée dès l'obtention d'une chimio-sensibilité après 3 à 4 cycles d'induction. L'autogreffe de CSP est réalisée à l'issue (26)(38).

- Consolidation

Il n'y a pas de directive officielle en faveur d'un traitement de consolidation selon l'ESMO. Les combinaisons VRD et VTD sont les plus utilisées. L'étude EMN02/HO95 démontre une efficacité de la consolidation avec VRD tandis que l'étude STaMINA ne démontre pas une amélioration de la survie sans progression entre les patients ayant reçu du VRD en consolidation et le groupe sans consolidation. D'autres suivis plus longs des patients sont nécessaires pour pouvoir conclure à une thérapie de consolidation favorable (38).

- Maintenance

Le lénalidomide est le seul médicament approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de MM nouvellement diagnostiqué et qui ont subi une autogreffe de CSP. Une méta analyse a démontré une amélioration de la survie globale de 2,5 ans avec un traitement de maintenance de lénalidomide (39).

Bien que le thalidomide soit également un IMiD pouvant être intégré dans le traitement du MM, il est maintenant de plus en plus délaissé en faveur du lénalidomide. Les effets neurotoxiques cumulatifs sont beaucoup plus importants avec le thalidomide et freinent son utilisation à long terme (38).

4.2.2. Traitements de première intention pour les patients non éligibles à la greffe ou ayant plus de 65 ans

La moitié des patients atteints de MM ont plus de 75 ans au diagnostic. Malgré les progrès thérapeutiques, la survie globale ne s'améliore quasiment pas chez les sujets âgés. Une raison à cela est la complexité de prise en charge de cette population fragile. L'adaptation de l'intensité de la première ligne de traitement du MM est un élément clef pour limiter les risques de complications et de toxicité. Les pathologies concomitantes ne doivent pas décompenser sous l'effet du traitement ou du cancer. Il est possible de diminuer les doses et la fréquence d'administration du traitement pour améliorer la tolérance et les effets indésirables, notamment avec le bortézomib. Les objectifs doivent être adaptés à chaque patient et être en faveur de la qualité de vie (40).

Deux associations ont actuellement l'indication de traitement en première ligne du MM du sujet de plus de 65 ans. Il s'agit de l'association melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) ou l'association bortézomib (Velcade®), melphalan, prednisone (VMP) (24).

4.2.3. Traitements pour le myélome réfractaire ou en rechute

Il n'existe pas de consensus de prise en charge en seconde ligne de traitement du MM réfractaire ou en rechute. Ni la qualité de vie, ni la tolérance ne sont considérées comme aussi importantes que la réponse au traitement et la durée de la première rechute. Cela repose sur les compromis que les médecins et les patients sont prêts à faire notamment sur la survenue de toxicités afin d'obtenir un avantage à long terme.

La stratégie de traitement recommandée nécessite idéalement un changement de mécanisme d'action de celui utilisé dans le cadre de la première ligne. Il peut s'agir par exemple d'un changement thérapeutique à base d'IP (inhibiteur de protéasome) par un schéma à base d'IMiD ou vice versa (Figures V et VI) (38).

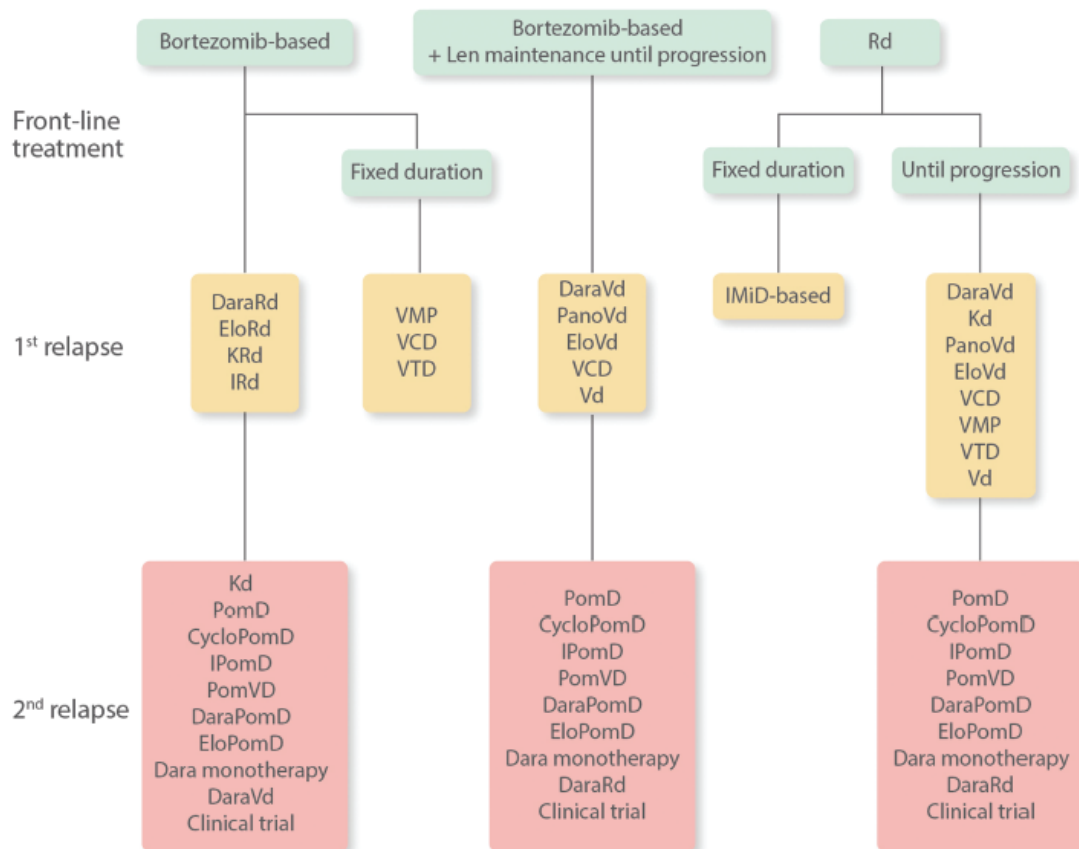


Figure 1. Current treatment algorithm for patients with multiple myeloma at first and second relapse, as judged by expert panel. CycloPomD= cyclophosphamide, pomalidomide, and dexamethasone, Dara= daratumumab, DaraPomD= daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone, DaraRd= daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone, DaraVd= daratumumab, bortezomib, and dexamethasone, BoPomD= elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone, Bo-Rd= elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone, Bo-Vd= elotuzumab, bortezomib, and dexamethasone, IPomD= ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone, IRd= ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone, Kd= carfilzomib and dexamethasone, KRd= carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone, Len= lenalidomide, Pano-Vd= panobinostat, bortezomib, and dexamethasone, PomD= pomalidomide and dexamethasone, PomVD= pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone, Rd= lenalidomide and dexamethasone, VCD= bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, Vd= bortezomib and dexamethasone, VMP= bortezomib, melphalan, prednisolone, VTD= bortezomib, thalidomide, and dexamethasone.

Figure VI: Algorithme de traitement actuel pour les patients atteints de MM lors de la première et la deuxième rechute (d'après *Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies*, 2018)

4.3. Évaluation de la réponse

Il est important de rechercher la meilleure réponse possible pour maintenir le plus longtemps possible la rémission complète et retarder la rechute (Figure VII) (26).

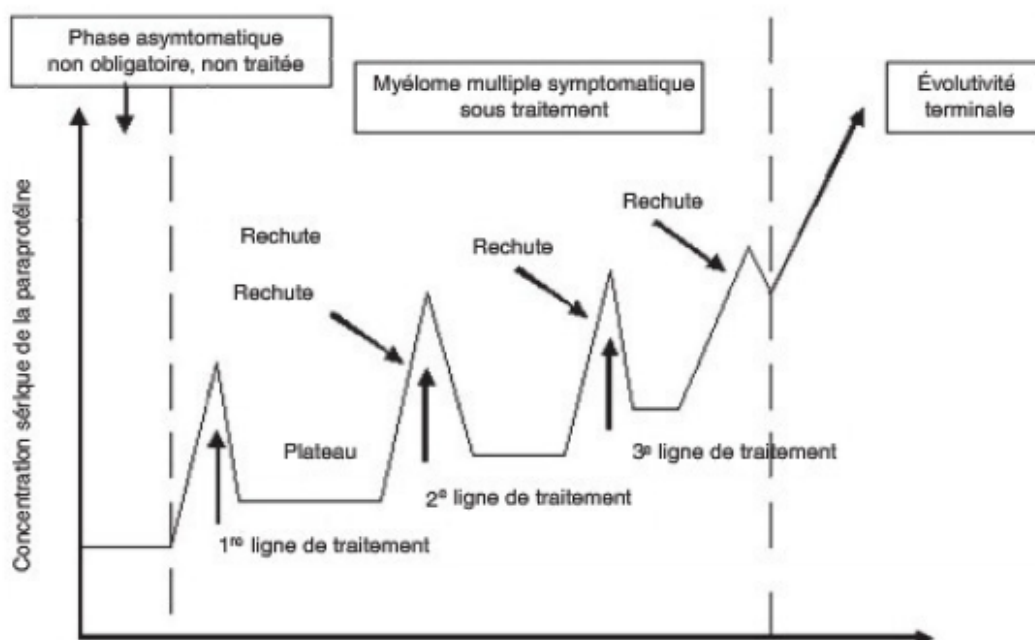


Figure VII: Schéma évolutif classique du myélome multiple (d'après Collèges Hématologie, p139, 2018)

L'IMWG a défini plusieurs catégories de réponses afin de permettre une notification uniforme dans et en dehors des essais cliniques. Il s'agit d'un indicateur primordial pour évaluer précisément la qualité de la réponse au traitement. L'équipe médicale peut alors définir, à l'aide de critères précis, si le patient obtient une réponse complète stringente, une réponse complète, une très bonne réponse partielle, une réponse partielle, une maladie stable ou une maladie progressive (26)(41).

4.4. Effets indésirables des traitements

Dans une revue de la clinique Mayo de 2016, décrivant l'approche actuelle de la gestion du MM, les effets indésirables des principaux médicaments ayant une activité mono-agent majeure sont évoqués et listés (35).

Les effets indésirables peuvent rapidement altérer la vie quotidienne du patient. Il est donc important de les surveiller et d'adapter le traitement si nécessaire.

Bortézomib

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
1,3 mg/m ² en sous cutané aux jours 1, 8, 15, 22 tous les 28 jours	Inhibe la voie catalytique ubiquitine-protéasome dans les cellules en se liant directement avec le complexe de protéasome 20S	Gastro-intestinal, cytopénies transitoires, fatigue et neuropathies périphériques

Thalidomide

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
50-200 mg par voie orale aux jours 1 - 28 toutes les 4 semaines	Se lie au céréblon et déclenche l'activité du céréblon E3 ubiquitine, aboutissant à l'ubiquitination et la dégradation rapide de 2 facteurs spécifiques de transcription des lymphocytes B, protéines en doigt de zinc de la famille Ikaros Ikaros (IKZF1) et Aiolos (IKZF3); anti-angiogenèse, immunomodulation et inhibition du facteur de nécrose tumorale α . Cytotoxicité directe en induisant des radicaux libres - provoquant des dommages à l'ADN	Sédation, fatigue, éruption cutanée, bradycardie, neuropathies périphériques et constipation. Risque de thrombose d'une veine profonde est un évènement indésirable grave nécessitant une prophylaxie de routine avec de l'aspirine ou un anticoagulant chez tous les patients. Tératogène

Lénalidomide

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
25 mg par voie orale aux jours 1 - 21 tous les 28 jours	Ubiquitination médiée par le céréblon et dégradation d'Ikaros (IKZF1) et Aiolos (IKZF3); anti angiogenèse, immunomodulation et inhibition du facteur de nécrose tumorale α . Cytotoxicité directe en induisant des radicaux libres - provoquant des dommages à l'ADN	Fatigue, éruption cutanée, thrombocytopénie et neutropénie. La thrombose veineuse profonde est un effet indésirable grave, nécessitant une prophylaxie de routine avec de l'aspirine ou un anticoagulant chez tous les patients. Diarrhée et crampes aux jambes avec une utilisation à long terme. Tératogène

Pomalidomide

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
4 mg par voie orale aux jours 1-21 tous les 28 jours	Identique au thalidomide et au lénalidomide	Fatigue, éruption cutanée, thrombocytopénie et neutropénie. La thrombose veineuse profonde est un effet indésirable grave, nécessitant une prophylaxie de route avec de l'aspirine ou un anticoagulant chez tous les patients. Tératogène

Carfilzomib

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
27 mg/m ² en IV aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 tous les 28 jours	Inhibiteur de protéasome	Gastro-intestinal, hypokaliémie, hypertension, dyspnée. Dysfonctionnement cardiaque grave chez environ 5% des patients

Daratumumab

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
16 mg/kg en IV chaque semaine pendant 8 semaines, ensuite toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis une fois par mois	Anticorps monoclonal ciblant CD38	Réactions liées à la perfusion, fatigue, anémie, nausées

Melphalan

Dose Initiale Habituelle	Mécanisme d'Action Postulé	Effets Indésirables
200 mg/m ² pour la préparation à l'autogreffe	Agent alkylant bi fonctionnel bloquant la séparation et la réplication de l'ADN. Établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des 2 brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire	Inflammation, œdème, surinfection des tissus touchés à l'injection. Leucopénies, thrombopénies, nausées, vomissements, diarrhées, stomatites. Possible dégradation transitoire des fonctions rénales.

MATERIELS ET METHODES

1. Justificatif du caractère observationnel

Cette étude observationnelle n'a entraîné aucune intervention ou visite médicale ou paramédicale supplémentaire pour les patients. La majorité des données issues du soin ont été recueillies à partir de la base de données du logiciel CHIMIO® du CHU de Clermont-Ferrand. La participation des patients à l'étude s'est résumée à la réponse à une enquête sur papier. Cette enquête a été composée essentiellement d'auto-questionnaires validés évaluant la neuropathie chimio-induite et ses conséquences :

- QLQ-CIPN20 (*Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*), QLQ-MY20 (*Multiple Myeloma*) et QLQ-C30 (*Cancer*) de l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ;
- DN4 (Douleur Neuropathique) interview (42) ;
- HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (43).

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Il consiste en la description des caractéristiques quantitatives et qualitatives de la neuropathie périphérique chimio-induite chez des patients ayant reçu une chimiothérapie à base de bortézomib.

2.2. Objectifs secondaires

- Étudier l'effet du délai entre la chimiothérapie à base de bortézomib et les caractéristiques quantitatives et qualitatives de la neuropathie périphérique chimio-induite ;
- Qualifier et quantifier la douleur neuropathique associée à la neuropathie périphérique chimio-induite ;
- Étudier la relation entre la neuropathie périphérique chimio-induite et les troubles anxiodépressifs ;
- Étudier la relation entre la neuropathie périphérique chimio-induite et la qualité de vie reliée à la santé des patients.

3. Population étudiée/concernée

3.1. Critères d'inclusion

- Patients antérieurement traités par le bortézomib pour un myélome multiple entre 2008 et 2019 au CHU de Clermont-Ferrand ;
- Non-opposition orale de participation à l'étude.

3.2. Critères de non-inclusion

- Patient dans l'incapacité de comprendre ou de répondre aux questionnaires ;
- Age < 18 ans ;
- Pathologies neurologiques (ex : syndrome parkinsonien, accident vasculaire cérébral, fibromyalgie...) ;
- Incapacité légale (personne privée de liberté ou sous tutelle).

3.3. Modalités de recrutement

Les patients ont été sélectionnés à partir du logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO® (Computer Engineering) utilisé au CHU de Clermont-Ferrand. La société Computer Engineering a accepté de fournir la requête (algorithme) permettant d'interroger la base de données du logiciel CHIMIO® pour les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de bortézomib. Cette extraction a permis d'obtenir les données suivantes :

- **Données patients** : nom, prénom, âge, sexe, taille, poids, surface corporelle, coordonnées, téléphone.
- **Données cancer** : localisation.
- **Données chimiothérapie** : type de protocole, voie d'administration (sous-cutanée ou intraveineuse), dose prescrite, dose administrée, réduction de dose, nombre de cycles, date, dose cumulée.

Enfin, les patients ont été contactés par téléphone pour connaître leur souhait de participer ou non à l'étude après explication des objectifs et du déroulement de l'étude.

4. Description de l'étude

4.1. Critères d'évaluation

4.1.1. Critère d'évaluation principal

- Score de neuropathie au questionnaire QLQ-CIPN20 (EORTC)

L'auto-questionnaire QLQ-CIPN20 (*Quality of life Questionnaire – Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy*) est un questionnaire spécifiquement dédié à l'évaluation des neuropathies périphériques induites par les chimiothérapies et serait un outil plus sensible pour évaluer les troubles fonctionnels induits par les neuropathies comparées à d'autres questionnaires comme les échelles FACT (*Functionnal Assessment of Cancer Therapy*) (44). L'emploi d'auto-questionnaires pour évaluer les troubles neuropathiques et leurs conséquences sur la santé des patients a été démontré comme une approche plus juste que la clinique seule, les cliniciens ayant tendance à sous-évaluer la neuropathie chimio-induite (44). D'après la publication de Alberti et al. (2014), un score $\geq 30/100$ a été défini comme le seuil de neuropathie périphérique chimio-induite (45).

4.1.2. Critères d'évaluation secondaires

- Score de douleur évalué par une échelle visuelle analogique (EVA) ;
- Screening de douleur neuropathique évalué par le questionnaire DN4 interview (positivité score $\geq 3/7$) (42), si EVA douleur ≥ 4 ;
- Score d'anxiété et de dépression évalué par le questionnaire HADS (43) ;
- Score de qualité de vie reliée à la santé évalué par le questionnaire QLQ-C30 et QLQ-MY20 (EORTC) (46)(47) ;
- Voie d'administration, dose cumulée (mg/m^2) et dose intensité ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$) du bortézomib ;
- Réduction de dose ($> 10\%$) et motif de réduction de dose du bortézomib ;
- Traitements antalgiques en cours ;
- Antécédents de douleurs neuropathiques.

4.2. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Cette étude observationnelle a associé des données rétrospectives issues du soin collectées à partir du logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO® et des données obtenues auprès des patients par le biais de la réponse à des questionnaires.

4.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données du logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO®. L'algorithme (requête informatique) a permis d'identifier tous les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de bortézomib pour l'indication de myélome multiple entre 2008 et 2016.

L'ensemble des questionnaires utilisés sont validés dans la littérature scientifique (cf. critères d'évaluation).

5. Durée et modalités d'organisation de la recherche

5.1. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie de l'étude

L'étude a duré 1 mois. Elle a débuté (premier patient inclus) le 13/03/2019 et s'est terminée (fin de suivi du dernier patient de l'étude) le 02/04/2019. La durée totale de participation à l'étude pour un patient correspond au temps nécessaire de réponse aux questionnaires et éventuelles questions subsidiaires (réponse(s) manquante(s)).

5.2. Description des actes pratiqués sur les personnes (description de chacune des visites)

Les patients ayant accepté de participer à l'étude n'ont été sollicités qu'une seule fois pour répondre aux questionnaires de l'étude.

5.3. Description de l'organisation logistique générale de l'étude

Après recueil de la liste de patients via le logiciel CHIMIO® et validation de l'état de santé (patient vivant), les patients ont été contactés par téléphone par un attaché de recherche clinique ou un médecin. Lors de cet entretien téléphonique, après information sur l'objectif, les modalités de l'enquête et vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, il a été demandé à chaque patient sa non-opposition orale de participation à l'enquête. Une lettre d'information écrite leur a été adressée par courrier. Les patients ont eu la possibilité de revenir sur leur décision initiale à tout moment en informant le centre coordinateur.

Une fois l'accord des patients obtenus, le questionnaire était envoyé sous format papier.

Les patients ayant accepté de participer à l'étude, mais n'ayant pas répondu au bout de 1 mois ont été recontactés par téléphone pour revalider leur volonté de participer à l'enquête.

6. Données recueillies

6.1. Données source

6.1.1. Définition

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique seront conservés pendant 15 ans par l'établissement gestionnaire de l'étude (CHU de Clermont-Ferrand).

Les documents source sont les suivants :

- Réponse aux questionnaires,
- Données issues du logiciel de prescription CHIMIO®.

6.1.2. Cahier d'observation

Les données relatives au protocole qui ont été recueillies dans le cahier d'observation et qui sont considérées comme des données source sont les suivantes :

- Caractéristiques des patients :
 - Age, sexe, taille, poids, surface corporelle ;
 - Pathologies intercurrentes : diabète... ;
 - Antécédents : douleur neuropathique ;
 - Tabagisme, consommation d'alcool.
- Chimiothérapie :
 - Type de protocole ;
 - Voie d'administration (sous-cutanée ou intraveineuse) ;
 - Dose prescrite ;
 - Dose administrée ;
 - Réduction de dose ;
 - Nombre de cycles ;
 - Dates ;
 - Dose cumulée.
- Cancer :
 - Localisation ;
 - Greffe de moelle osseuse ;
 - Type de greffe ;
 - Date de la greffe.
- Données de l'enquête :
 - Questionnaires : QLQ-CIPN20, QLQ-C30, QLQ-MY20, HADS, DN4 interview ;
 - EVA douleur ;
 - Consommation d'antalgiques.

6.2. Recueil de données nominatives

6.2.1. Origine et nature

Les données nominatives suivantes ont été obtenues à partir du logiciel CHIMIO® de chaque établissement associé :

- Caractéristiques des patients : Age, sexe, taille, poids, surface corporelle ;
- Chimiothérapie : Type de protocole, voie d'administration, dose prescrite, dose administrée, réduction de dose, nombre de cycles, date, dose cumulée ;
- Cancer : Localisation (type de cancer, c'est à dire myélome multiple).

Les données suivantes ont été obtenues à partir des questionnaires envoyés aux patients :

- Caractéristiques des patients :
 - o Pathologie intercurrente ;
 - o Tabagisme, consommation d'alcool.
- Données de l'enquête :
 - o Questionnaires : QLQ-CIPN20, QLQ-C30, QLQ-MY20, HADS, DN4 interview ;
 - o EVA douleur ;
 - o Greffe de moelle osseuse et date ;
 - o Consommation d'antalgiques.

6.2.2. Justification du recours à celles-ci

Le recours à des données nominatives est indispensable dans la mesure où chaque patient doit pouvoir être identifié de manière à relier les données du patient (sexe, âge, type de cancer), les données issues du soin (chimiothérapie) et les réponses aux différents questionnaires.

La base de données finale ne comporte uniquement que les initiales des patients (première lettre du nom et 2 premières lettres du prénom).

6.3. Mode de circulation des données

6.3.1. Saisie et traitement

L'extraction des données du logiciel de prescription de chimiothérapie CHIMIO® a été effectuée par mes soins lors de mon stage hospitalo-universitaire. Les réponses aux questionnaires par les patients ont été obtenues sous format papier. L'ensemble des données ont été colligées dans une base de données REDCap.

Les données sont accessibles pour le biostatisticien (Bruno Pereira) et les coordinateurs (Carine Chaleteix, David Balayssac et Nicolas Kerckhove).

6.3.2. Confidentialité

Conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les personnes participant à la recherche et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct ont pris toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations aux personnes participant à la recherche et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche et à son issue, les données recueillies sur les patients et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tout autre intervenant spécialisé) ont été rendues anonymes.

Elles ne font en aucun cas apparaître lisiblement les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les 2 premières lettres du nom du sujet et la première lettre du prénom ont été enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le responsable de la recherche s'est assuré que chaque personne qui s'y prêtait avait été informée de la teneur des données recueillies, et ne s'opposait pas à leur exploitation ou à leur divulgation, sous réserve de maintien strict de l'anonymat. Une trace écrite de la non-opposition en lien avec un document écrit d'information a été demandé.

6.3.3. Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand (établissement gestionnaire de l'étude) jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique (durée de l'étude : 9 mois + temps nécessaire à l'analyse des données : 3 mois).

Ces documents sont les suivants :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information et de non-opposition,
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes),
- Documents de suivi,
- Analyses statistiques,
- Rapport d'étude.

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver sera transféré aux archives centrales et sera placé sous la responsabilité de l'établissement gestionnaire de l'étude (CHU de Clermont-Ferrand) pendant 25 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord de l'établissement gestionnaire de l'étude (CHU de Clermont-Ferrand). Au terme des 25 ans, l'établissement gestionnaire de l'étude (CHU de Clermont-Ferrand) sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

7. Méthodes statistiques

La cohérence interne de l'échelle sensorielle QLQ-CIPN20 a été déterminée à l'aide du coefficient α de Cronbach, avec une valeur minimale acceptée de 0,70. Les données catégorielles ont été présentées en utilisant le nombre de patients, le pourcentage et l'intervalle de confiance 95% (IC95%) quand approprié. Les données continues ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écarts-types. La normalité des données a été évaluée à l'aide du test Shapiro-Wilk. Les données continues ont été comparées entre des groupes indépendants en utilisant le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney lorsque les prérequis du test t n'étaient pas satisfaits.

L'homoscédasticité des données a été évaluée à l'aide du test Fisher-Snedecor. Les résultats ont été exprimés en utilisant les tailles d'effet (ES) de Hedge et les IC95%; ils ont été interprétés selon les recommandations de Cohen (48), qui a défini les limites d'ES comme petites ($ES = 0,2$), moyennes ($ES = 0,5$) et grandes ($ES = 0,8$). Les données catégorielles ont été comparées entre les groupes à l'aide du test du chi 2 ou du test exact de Fisher. Pour analyser les relations entre les variables continues, les coefficients de corrélation de Pearson et Spearman ont été estimés en fonction de la distribution statistique des variables et en appliquant la correction d'erreur de type I de Sidak, et ont été interprétés comme : $<0,2$ négligeable, $0,2$ à $0,4$ faible, $0,4$ à $0,7$ modéré, $> 0,7$ forte (49).. Pour déterminer les facteurs associés au score sensoriel QLQ-CIPN20 (variable dépendante), des analyses multivariées ont été effectuées, incluant les caractéristiques des patients (sexe, âge, tabac, alcool et variation de poids) et les caractéristiques de la chimiothérapie (date de chimiothérapie, dose cumulée de bortézomib, et traitement à la thalidomide). La normalité résiduelle de ces modèles a ensuite été analysée. Une attention particulière a été portée à l'étude de la multicollinéarité et des interactions entre les covariables i. étude des relations entre les covariables, ii. évaluation de l'impact de l'ajout ou de la suppression de variables sur le modèle multivarié. Les résultats sont exprimés par des odds-ratios, des IC95%, et des forest plots ont été utilisés pour présenter les résultats. Cependant, aucune analyse multivariée de la sévérité de la CIPN et des comorbidités (douleur neuropathique, anxiété, dépression et HRQoL) n'a été réalisée en raison d'une forte multicollinéarité. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de Stata 15 (StataCorp, College Station, États-Unis). Tous les tests étaient bilatéraux, avec une erreur de type I fixée à 5%. Comme rapporté dans la littérature (50)(51)(52), nous avons rapporté toutes les valeurs de p individuelles comparant les groupes, sans appliquer systématiquement de correction mathématique des tests susmentionnés. Une attention particulière a été accordée à l'ampleur des différences (c'est-à-dire ES) et à la pertinence clinique.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Cent quinze patients ont été sélectionnés par des oncologues pour être inclus dans l'étude. Parmi eux, 67 patients ont accepté de participer à l'étude et ont renvoyé un questionnaire rempli (Figure VIII).

Les caractéristiques de ces 67 patients inclus sont présentées dans le tableau 1.

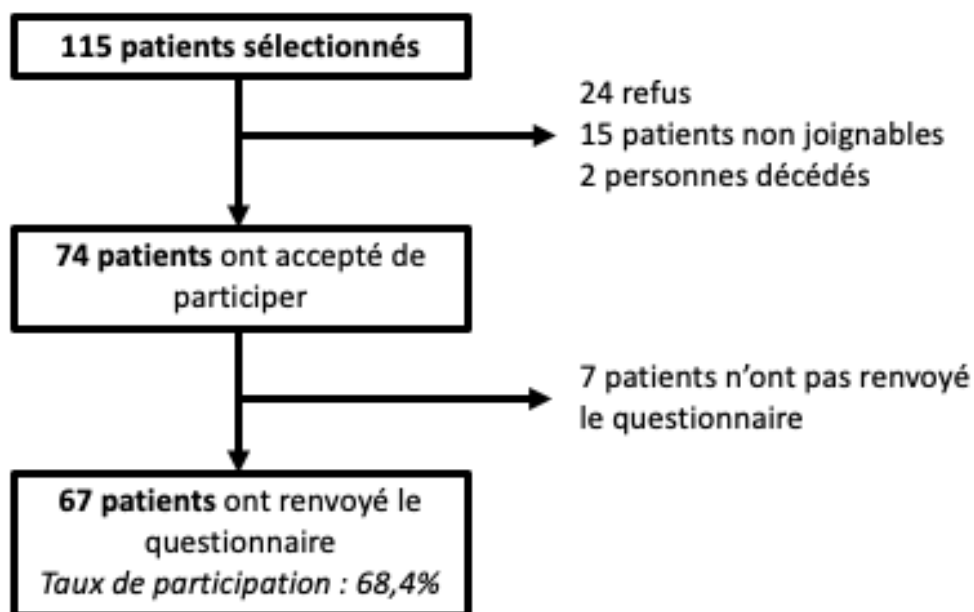


Figure VIII: Organigramme de l'inclusion des patients

Tableau 1: Caractéristiques des patients (N=67)

Items	Total N = 67	Pas de CIPN sensoriel N = 49 (73,1)	CIPN sensoriel N = 18 (26,9)	P Value	Taille d'effet [IC95%]#
Femme n (%)	35 (52,2)	27 (55,1)	8 (44,4)	0,44	-0,11 [-0,38 ; 0,16]
Age (années)	66,7 ± 10,4	66,2 ± 10,7	68,3 ± 9,7	0,44	0,20 [-0,33 ; 0,74]
Tabac n (%)	3 (4,6)	2 (4,2)	1 (5,6)	0,81	0,01 [-0,11 ; 0,13]
Alcool n (%)	32 (47,8)	25 (51,0)	7 (38,9)	0,38	-0,12 [-0,39 ; 0,14]
Consommation dangereuse d'alcool	4 (9,1)	3 (9,1)	1 (9,1)	1	0 [-0,20 ; 0,20]
Traitement par Bortézomib	67 (100)				
Dose cumulative (mg/m ²)	68,8 ± 41,9	61,8 ± 35,3	88,0 ± 52,8	0,12	0,64 [0,09 ; 1,18]
Durée du traitement (mois)	15,5 ± 21,8	11,8 ± 18,0	25,5 ± 28,0	0,13	0,64 [0,10 ; 1,19]
Dernière administration (années)	2,9 ± 2,8	2,6 ± 2,7	3,7 ± 2,9	0,08	0,41 [-0,13 ; 0,94]
Voie sous-cutanée	50 (74,6)	41 (83,7)	9 (50,0)		##
Voie intraveineuse	9 (13,4)	6 (12,2)	3 (16,7)	0,003	0,04 [-0,15 ; 0,24]
Voie sous-cutanée et intraveineuse	8 (11,9)	2 (4,1)	6 (33,3)		0,29 [0,07 ; 0,52]
Traitement par Thalidomide	35 (53,8)	23 (48,9)	12 (66,7)	0,20	0,18 [-0,8 ; 0,44]
Durée du traitement (mois)	6,1 ± 3,2	6,5 ± 3,1	5,5 ± 3,4	0,39	-0,32 [-1,04 ; 0,40]
Dernière administration (années)	3,9 ± 2,6	3,2 ± 2,0	5,4 ± 3,1	0,0495	0,87 [0,12 ; 1,61]
Greffe de CSH					
Une transplantation	41 (62,1)	29 (60,4)	12 (66,7)	0,78	0,06 [-0,20 ; 0,32]
Deux transplantations	13 (31,7)	9 (31,0)	4 (33,3)	1	0,02 [-0,29 ; 0,34]
Scores QLQ-CIPN20					
Sensoriel	18,9 ± 20,3	9,0 ± 10,5	45,7 ± 15,5	< 0,001	3,02 [2,27 ; 3,76]
Moteur	17,8 ± 20,7	10,9 ± 14,2	36,7 ± 23,9	< 0,001	1,47 [0,88 ; 2,06]
Scores HADS					
Anxiété	5,6 ± 3,7	4,7 ± 3,7	7,9 ± 2,7	< 0,001	0,90 [0,35 ; 1,46]
Dépression	5,6 ± 4,4	4,5 ± 4,0	8,7 ± 3,7	< 0,001	1,06 [0,49 ; 1,62]

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage (nombre). Les variables continues sont exprimées en moyenne ± écart type.

CSH : cellule souche hématopoïétique

Normalisation de la différence moyenne pour les variables continues et de la différence absolue pour les variables catégorielles et l'intervalle de confiance à 95% [IC95%]. ## Comparaison versus référence (sous-cutanée).

2. CIPN sensorielle

Les 20 items du QLQ-CIPN20 ont indiqué un excellent niveau de cohérence interne (Cronbach α = 0,92). Les 9 items de l'échelle sensorielle ont indiqué un bon niveau (Cronbach α = 0,82), tout comme les 8 items de l'échelle motrice (Cronbach α = 0,86). Les 3 items de l'échelle végétative ont indiqué un niveau médiocre (Cronbach α = 0,65). Par la suite, l'échelle végétative du QLQ-CIPN20 n'a pas été utilisée pour l'analyse.

Parmi les patients inclus, 26,9% (18) (95% CI : 16,7 ; 39,1) avaient une CIPN sensorielle (scores sensoriels du QLQ-CIPN20 $\geq 30/100$). Les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les hommes et les femmes ($20,1 \pm 19,9$ vs. $17,8 \pm 20,8$; $p = 0,51$) et n'étaient pas corrélées à l'âge des patients (coefficient de Spearman : 0,11 ; $p > 0,05$).

Les caractéristiques des traitements par bortézomib (dose cumulée, durée et temps écoulé depuis la dernière administration) n'étaient pas différentes entre les patients avec une CIPN sensorielle et les patients sans CIPN sensorielle (Tableau 1). De la même manière, les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 n'étaient pas corrélés avec la dose cumulée de bortézomib (coefficient de Spearman : 0,19 ; $p = 0,12$), avec la durée du traitement par bortézomib (coefficient de Spearman : 0,19 ; $p = 0,12$), et avec le temps écoulé depuis la dernière administration de bortézomib (coefficient de Spearman : 0,04 ; $p = 0,72$) (Figure IX). Les proportions de CIPN sensorielle étaient significativement différentes selon la voie d'administration de bortézomib ($p = 0,003$). L'analyse *post hoc* a révélé une proportion plus élevée de CIPN sensorielles chez les patients avec les deux voies d'administration de bortézomib (intraveineuse et sous-cutanée) par rapport à la voie sous-cutanée uniquement ($p < 0,05$). Mais les proportions de CIPN sensorielles n'étaient pas différentes entre la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée. De même, les scores sensoriels du QLQ-CIN20 étaient différents selon la voie d'administration du bortézomib (intraveineuse vs sous-cutanée vs les deux voies : $21,7 \pm 28,9$ vs $15,8 \pm 17,7$ vs $35,2 \pm 18,8$; $p = 0,02$).

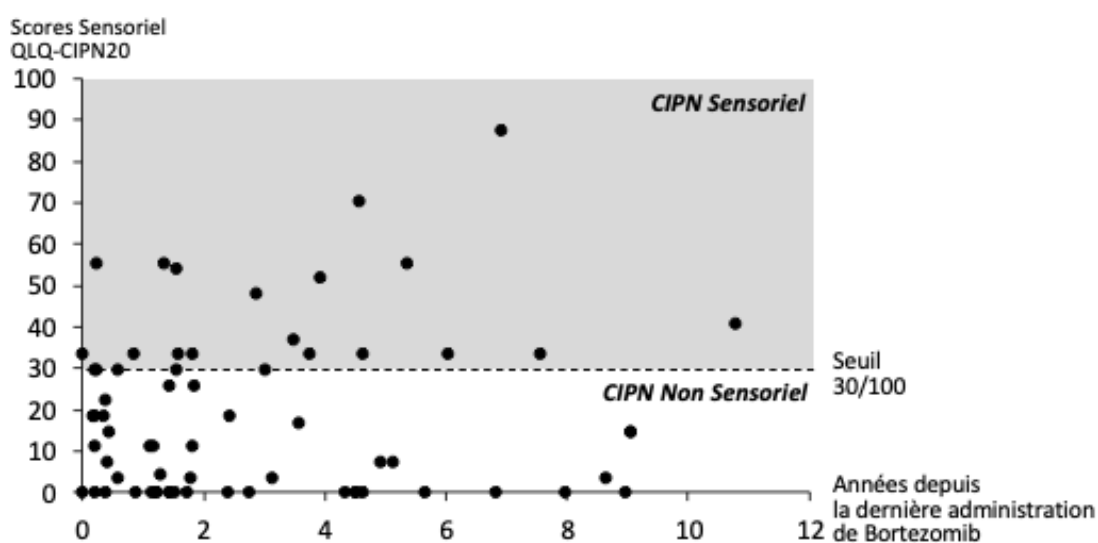


Figure IX: Distribution des scores sensoriels du QLQ-CIPN20 pour chaque patient et au fil des années après la fin de l'administration du bortézomib

Les proportions de patients présentant une CIPN sensorielle n'étaient pas différentes entre les patients ayant été traités par thalidomide (Tableau 1). De la même façon, les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les patients ayant été traités par thalidomide et les autres ($20,0 \pm 22,4$ vs. $17,5 \pm 18,3$, $p = 0,95$). Les durées de traitement au thalidomide n'étaient pas différentes entre les patients avec une CIPN sensorielle (Tableau 1), et n'étaient pas corrélées avec les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 (coefficient de Spearman : $0,13$; $p=0,47$). Les temps écoulés depuis la dernière administration de thalidomide étaient plus élevés chez les patients avec une CIPN sensorielle que chez les patients sans CIPN sensorielle (Tableau 1), mais n'étaient pas corrélés avec les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 (coefficient de Spearman : $0,26$, $p=0,16$).

Les proportions de patients avec une CIPN sensorielle et les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou non (Tableau 1 ; et $17,8 \pm 21,6$ vs. $20,2 \pm 18,5$; $p = 0,42$; respectivement).

Chez les patients présentant une CIPN sensorielle, les picotements et les engourdissements étaient proportionnellement plus élevés dans les pieds que dans les mains ($p < 0,05$) (Figure X).

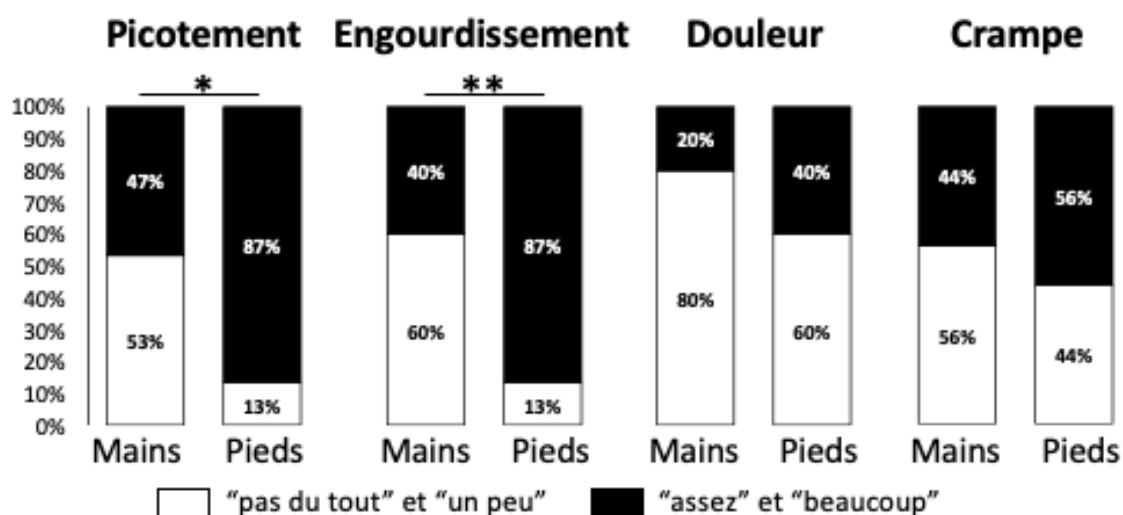


Figure X: Proportions de gravité des items QLQ-CIPN20 évaluant les picotements, l'engourdissement, la douleur et les crampes dans les mains et les pieds, chez les patients atteints d'un CIPN sensoriel

Les catégories de réponses ont été recodées pour donner un résultat dichotomique par élément (blanc : « pas du tout » et « un peu » vs noir : « assez » et « beaucoup »). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Une analyse multivariée de la CIPN sensorielle a été réalisée concernant les facteurs associés (homme, âge, tabac, alcool, temps écoulé depuis la dernière administration de bortézomib, voies de bortézomib et traitement par thalidomide). L'administration de bortézomib par voie intraveineuse et sous-cutanée a été associée à une proportion plus élevée de patients présentant un CIPN sensoriel, par rapport aux autres voies (voie intraveineuse uniquement ou voie sous-cutanée uniquement). Le traitement par thalidomide a été associé à une proportion plus élevée de patients présentant un CIPN sensoriel par rapport à l'absence de traitement par thalidomide (Figure XI).

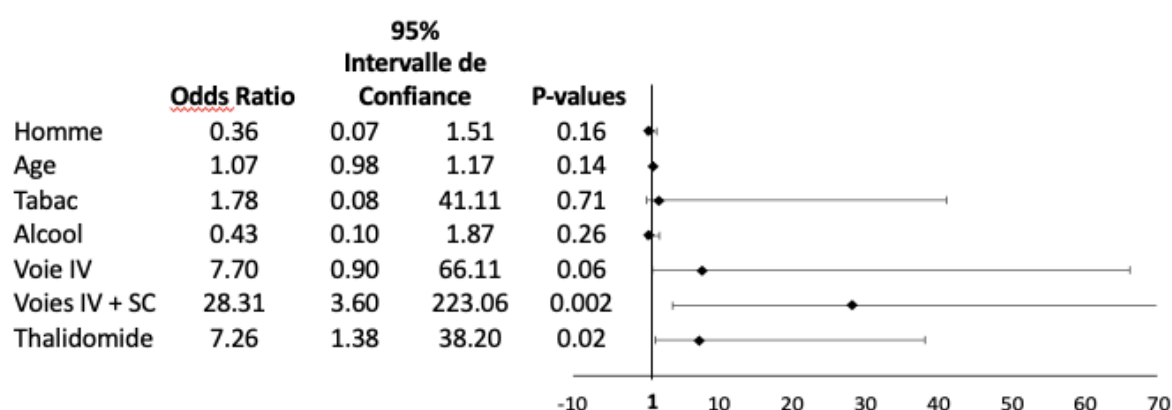


Figure XI: Forrest plot des odds ratio comparant la CIPN sensorielle aux caractéristiques et traitements des patients

L'analyse multivariée a été effectuée en incluant les variables suivantes : sexe (homme vs femme), âge, tabac, alcool, temps écoulé depuis la dernière administration de bortézomib (transformation logarithmique), dose cumulée de bortézomib (transformation logarithmique), voie d'administration de bortézomib (intraveineuse (IV) vs sous-cutanée (SC) et IV + SC vs SC), et l'administration de thalidomide.

3. CIPN Motrice

Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 étaient fortement corrélés aux scores sensoriels du QLQ-CIPN20 (coefficient de Spearman : 0,74 ; $p < 0,05$). Les scores de CIPN motrice étaient plus élevés chez les patients avec une CIPN sensorielle que chez les patients sans CIPN sensorielle ($36,7 \pm 23,9$ vs. $10,9 \pm 14,2$; $p < 0,001$). Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les hommes et les femmes ($15,1 \pm 19,7$ vs. $20,4 \pm 21,5$; $p = 0,3$) et n'étaient pas corrélés à l'âge des patients (coefficient de Spearman : 0,21 ; $p > 0,05$).

Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 étaient faiblement corrélés avec la durée du traitement par bortézomib et la dose cumulée de bortézomib (coefficient de Spearman : 0,31 et 0,24 ; $p = 0,01$ et $0,0475$, respectivement), mais pas avec le temps écoulé depuis la dernière administration de bortézomib (coefficient de Spearman : $-0,16$, $p = 0,18$). Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les patients traités par thalidomide ou non ($18,7 \pm 20,4$ vs. $17,0 \pm 21,9$; $p = 0,65$), et n'étaient pas corrélés avec le temps écoulé depuis la dernière administration de thalidomide, et la durée de traitement au thalidomide (coefficient de Spearman : $0,23$ et $-0,06$; $p = 0,21$ et $0,77$; respectivement). Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 n'étaient pas différents entre les patients ayant reçu ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques ($15,2 \pm 20,0$ vs. $21,9 \pm 21,8$; $p = 0,11$).

4. Douleurs neuropathiques et traitements analgésiques

Parmi les patients inclus, 59,7% (40) ont déclaré avoir une douleur persistante, 25,4% (17) ont fait l'objet d'un dépistage positif de la douleur (EVA douleur $\geq 4/10$) et 14,9% (10) de la douleur neuropathique (EVA douleur $\geq 4/10$ et entretien DN4 $\geq 3/7$). Parmi les patients avec une CIPN sensorielle, 44,4% (8) ont été dépistés positivement avec une douleur neuropathique, proportion plus élevée que pour les patients sans CIPN sensorielle (4,1%, $p < 0,001$). Les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 étaient plus élevés pour les patients souffrant d'une douleur neuropathique que pour les patients sans douleur neuropathique ($46,5 \pm 21,7$ vs. $14,1 \pm 15,7$; $p < 0,001$). Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 étaient plus élevés chez les patients présentant une douleur neuropathique que chez les patients sans douleur neuropathique ($38,8 \pm 19,8$ vs. $14,2 \pm 18,7$; $p < 0,001$). Des traitements analgésiques étaient pris par 52,2% de tous les patients et par 66,7% des patients ayant une CIPN sensorielle (tableau 2). Aucun patient n'a reçu de la duloxétine, un patient avec une CIPN sensorielle a reçu de la gabapentine et un autre de la prégabaline. Il est à noter que 2 patients sans CIPN sensorielle ont pris de la prégabaline (tableau 2).

Tableau 2: Traitements analgésiques en cours chez tous les patients inclus, patients avec un CIPN sensoriel et patients avec une douleur neuropathique

	Total (N=67)	CIPN Sensoriel (N=18)	Douleur neuropathique (N=10)
Traitement analgésique	35 (52,2)	12 (66,7)	8 (80,0)
Paracétamol	26 (38,8)	9 (75,0)	5 (50,0)
Aspirine	5 (7,5)	1 (8,3)	1 (10,0)
Morphine	4 (6,0)	1 (8,3)	1 (10,0)
Tramadol + paracétamol	3 (4,5)	0 (0)	0 (0)
Prégabaline	3 (4,5)	1 (8,3)	0 (0)
Ibuprofène	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)
Codéine + paracétamol	2 (3,0)	2 (16,7)	2 (20,0)
Tramadol	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)
Opium + paracétamol	2 (3,0)	1 (8,3)	1 (10,0)
Paracétamol + opium + caféine	1 (1,5)	0 (0)	1 (10,0)
Gabapentine	1 (1,5)	1 (8,3)	1 (10,0)
Amitriptyline	1 (1,5)	1 (8,3)	0 (0)
Codéine	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Duloxétine	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Dihydrocodéine	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Imipramine	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentages (nombre).

5. Impact du CIPN sur l'anxiété, la dépression et la qualité de vie

Les proportions d'anxiété et de dépression étaient plus élevées chez les patients atteints de CIPN sensorielles que chez les patients sans (Figure XII). Les scores sensoriels QLQ-CIPN20 étaient plus élevés chez les patients souffrant de troubles anxieux ou dépressifs (scores normaux vs suggestifs vs indicatifs d'anxiété : $13,2 \pm 15,4$ vs. $34,2 \pm 22,2$ vs. $37,1 \pm 27,3$; $p < 0,001$; normal vs suggestif vs scores indicatifs de dépression : $11,4 \pm 15,9$ vs. $34,5 \pm 22,0$ vs. $27,1 \pm 18,8$, $p < 0,001$). Les scores moteurs du QLQ-CIPN20 étaient plus élevés chez les patients souffrant de troubles anxieux ou dépressifs (scores normaux vs suggestifs vs indicatifs d'anxiété : $12,0 \pm 16,2$ vs. $34,1 \pm 23,3$ vs. $35,9 \pm 24,8$; $p < 0,001$; normal vs suggestif vs scores indicatifs de dépression : $9,9 \pm 15,4$ vs. $26,5 \pm 20,2$ vs. $38,2 \pm 23,3$; $p < 0,001$).

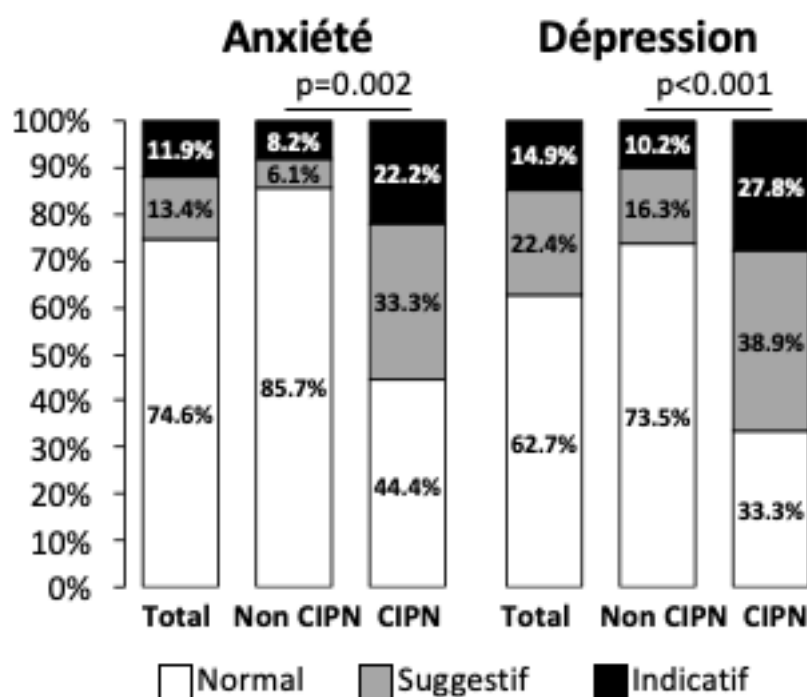


Figure XII: Proportion d'anxiété et de dépression selon le CIPN sensoriel

Les résultats sont exprimés en pourcentages. Le score normal de HADS était ≤ 7 , suggestif 8-10 et indicatif ≥ 11 pour l'anxiété ou la dépression.

Les scores de CIPN sensorielle étaient modérément corrélés avec les scores de qualité de vie du questionnaire QLQ-C30 pour plusieurs dimensions (état de santé global, fonctionnement physique, fonctionnement des rôles, fonctionnement émotionnel, fonctionnement cognitif, fonctionnement social, douleur et insomnie) (Tableau 3). De plus, les scores de ces dimensions étaient significativement différents entre les patients avec une CIPN sensorielle et ceux qui n'en avaient pas (tableau 3).

Les scores de CIPN sensorielle étaient modérément à fortement corrélés avec les scores de toutes les dimensions du QLQ-MY20 (symptômes de la maladie, effets secondaires du traitement, image corporelle et perspective future) et les scores de ces dimensions étaient différents entre les patients avec une CIPN sensorielle et ceux qui n'en avaient pas (Tableau 3). Les scores de CIPN motrice étaient modérément corrélés avec les scores de chaque dimension du questionnaire QLQ-C30 (sauf : nausées et vomissements, dyspnée, constipation, diarrhée et difficultés financières, qui ont de faibles corrélations) (Tableau 3). Les scores de CIPN motrice étaient modérément à fortement corrélés avec les scores de toutes les dimensions du QLQ-MY20 (tableau 3).

Tableau 3: Scores de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-MY20) selon le CIPN sensoriel, et relation avec les scores sensoriels et moteurs de QLQ-CIPN20

	Tous les patients	CIPN Non Sensoriel	CIPN Sensoriel	Taille d'Effet [CI 95%]	Corrélations Scores Sensitifs	Corrélations Scores Moteurs
QLQ-C30						
État de Santé Global	63,5 ± 24,1	68,1 ± 22,7	51,9 ± 24,3*	-0,69 [-1,24 ; -0,14]	-0,52*	-0,60*
Fonctions Physiques	74,5 ± 23,0	79,5 ± 22,5	60,0 ± 18,3***	-0,90 [-1,46 ; -0,33]	-0,66*	-0,65*
Fonctionnement Social	75,8 ± 29,7	83,0 ± 25,8	54,9 ± 31,0**	-1,02 [-1,59 ; -0,44]	-0,56*	-0,59*
Fonctions Émotionnelles	74,8 ± 26,2	77,8 ± 26,1	67,0 ± 25,5*	-0,42 [-0,95 ; 0,13]	-0,47*	-0,58*
Fonctions Cognitives	83,3 ± 22,5	87,5 ± 19,3	72,2 ± 26,8*	-0,70 [-1,25 ; -0,15]	-0,48*	-0,59*
Vie en Société	71,3 ± 27,7	77,3 ± 25,6	55,6 ± 27,4**	-0,82 [-1,37 ; -0,26]	-0,59*	-0,70*
Fatigue	36,5 ± 31,4	30,2 ± 30,1	53,7 ± 28,8**	0,78 [0,23 ; 1,33]	0,51	0,65*
Nausée et Vomissement	7,1 ± 17,8	6,5 ± 14,8	8,8 ± 25,1	0,13 [-0,42 ; 0,67]	0,11	0,30*
Douleur	25,0 ± 27,6	18,1 ± 24,0	43,5 ± 28,7**	0,99 [0,43 ; 1,55]	0,54*	0,58*
Dyspnée	28,3 ± 29,4	27,2 ± 26,9	31,4 ± 36,3	0,14 [-0,41 ; 0,68]	0,19	0,29*
Insomnie	35,4 ± 35,0	27,9 ± 32,9	56,9 ± 32,8**	0,87 [0,30 ; 1,43]	0,49*	0,61*
Perte d'appétit	18,7 ± 31,6	16,3 ± 29,7	25,5 ± 36,4	0,29 [-0,26 ; 0,83]	0,19	0,40*
Constipation	27,8 ± 33,9	24,5 ± 31,7	37,2 ± 38,9	0,37 [-0,18 ; 0,92]	0,27*	0,37*
Diarrhée	16,4 ± 29,2	15,0 ± 28,1	20,4 ± 32,6	0,18 [-0,35 ; 0,72]	0,13	0,36*
Difficultés financières	8,6 ± 21,3	5,6 ± 17,3	16,7 ± 28,6	0,52 [-0,02 ; 1,07]	0,29*	0,35*
QLQ-MY20						
Symptômes de la Maladie	20,8 ± 20,5	15,8 ± 16,2	34,6 ± 25,0**	0,98 [0,42 ; 1,54]	0,55*	0,58*
Effets Indésirables du Traitement	22,4 ± 21,1	16,3 ± 17,4	38,9 ± 21,8***	1,19 [0,62 ; 1,76]	0,74*	0,76*
Image Corporelle	75,4 ± 34,0	83,0 ± 30,2	55,6 ± 36,1**	-0,85 [-1,40 ; -0,29]	-0,44*	-0,62*
Perspective Future	61,2 ± 31,7	67,8 ± 29,2	43,8 ± 32,0**	-0,79 [-1,34 ; -0,23]	-0,47*	-0,49*

Les résultats présentent le coefficient de Spearman (corrélation) entre les scores sensoriels et moteurs du QLQ-CIPN20 et les scores du QLQ-C30 et les scores du QLQ-MY20. Les scores moyens (± écart type) des dimensions QLQ-C30 et des dimensions QLQ-MY20 sont présentés pour tous les patients, les patients sans CIPN sensorielle et les patients avec CIPN sensorielle. La taille de l'effet (coefficient de couverture) et l'intervalle de confiance à 95% de cette comparaison sont présentés. * p <0,05 ; ** p <0,01 et *** p <0,001: pas de CIPN sensorielle versus CIPN sensorielle.

DISCUSSION

L'analyse préliminaire du questionnaire QLQ-CIPN20 a révélé une bonne validité interne pour les échelles sensorielle et motrice. En revanche, les résultats de l'échelle végétative étaient discutables avec un faible niveau de cohérence interne, ce qui a déjà été rapporté par d'autres auteurs (Smith et al., 2019) (53).

Parmi les 67 patients inclus traités par bortézomib pour un myélome multiple, 26,9% (18) avaient une CIPN sensorielle après une médiane de 1,8 an de traitement par bortézomib (min: 0 et max: 10,8). Dans une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés de phase III impliquant le bortézomib dans n'importe quel bras de traitement pour le traitement du myélome multiple, l'incidence globale de la neuropathie périphérique sensorielle variait de 8,4% à 80,5% (médiane = 37,8%) pour tous les grades, et de 1% à 33,2% (médiane = 8%) pour les grades 3-4 (54). Dans une autre étude évaluant les résultats à long terme (durée médiane de suivi de 24 mois) de 128 patients traités par bortézomib, l'incidence globale de la neuropathie périphérique étaient de 48,4% pour tous les grades et de 17,1% pour les grades 3-4 (55). Dans une autre étude axée sur la CIPN chez les patients atteints de myélome multiple, 65% de CIPN de grade 2-3 ont été rapportées (56).

Les scores sensoriels du QLQ-CIPN20 et la proportion de patients avec une CIPN sensorielle n'étaient pas liés au temps écoulé depuis la dernière administration de bortézomib. Ces résultats suggèrent que cette CIPN ne régresse pas complètement dans le temps contrairement à d'autres études (57).

Les caractéristiques des traitements par bortézomib (dose cumulative et durée du traitement) n'ont pas influencé la neuropathie comme décrit précédemment (58)(54). Notre étude a révélé une proportion plus élevée de CIPN sensorielles chez les patients avec les deux voies d'administration de bortézomib (intraveineuse et sous-cutanée) par rapport à la voie sous-cutanée uniquement, ce qui est cohérent avec la méta-analyse de Peng et al (59). La voie sous-cutanée est décrite comme plus neuroprotectrice que la voie intraveineuse (59). Cependant, dans la présente étude, le nombre de patients n'ayant été traités que par voie intraveineuse était trop petit pour montrer une différence statistique par rapport aux autres voies d'administration. Dans l'analyse multivariée, le traitement par thalidomide était lié à la sévérité de la CIPN sensorielle. Ce résultat a déjà été décrit dans la littérature (54) puisque le thalidomide est également un médicament anticancéreux neurotoxique (60).

La CIPN sensorielle était associée à une sévérité plus élevée que la CIPN motrice. Outre une toxicité sur les nerfs moteurs, le bortézomib peut induire des troubles musculaires (faiblesse musculaire des membres inférieurs symétriques et proximaux), avec un taux de créatine kinase normal, pendant le traitement par le bortézomib et qui peuvent disparaître après la fin du traitement (61). La myopathie induite par le bortézomib peut résulter d'une toxicité mitochondriale induisant ou associant une accumulation de lipides au sein des fibres musculaires (61).

La sévérité de la CIPN sensorielle était associée à la douleur neuropathique. Près de la moitié (44,4%) des patients avec une CIPN sensorielle présentaient une douleur neuropathique. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux retrouvés pour la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine (36,5% (62) et 20% (63)) ou celle du paclitaxel (22,5-50% (64)). Le myélome multiple est en soi une affection douloureuse. Les lésions osseuses ostéolytiques, avec une localisation dorsale chez plus des trois quarts des patients, sont l'une des complications les plus courantes du myélome multiple. Le myélome osseux affecte jusqu'à 90% des patients se plaignant de douleurs osseuses (65). En raison de la composante douloureuse de la CIPN, les patients inclus ont reçu principalement des traitements analgésiques conventionnels. La duloxétine, qui reste le seul traitement recommandé par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) pour la CIPN (66)(67), n'a pas été utilisée par les oncologues. Aucune explication claire et solide ne peut justifier ce manque de prise en charge de la CIPN. Les lignes directrices de l'ASCO pour la prise en charge du CIPN (66)(67) n'ont peut-être pas été correctement diffusées auprès des oncologues français, comme le montre également une autre étude (62). Une étude japonaise a démontré que la diffusion des directives cliniques japonaises pour la gestion de la CIPN en 2017 (CIPN-GL2017), intégrant les recommandations de l'ASCO, augmentait le taux de prescription de la duloxétine par les oncologues japonais, pour la prise en charge de la CIPN (68). De plus, les médicaments utilisés pour la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques (antiépileptiques et antidépresseurs) sont associés à de nombreux effets indésirables susceptibles de diminuer l'observance des patients (69). Enfin, le diagnostic de CIPN est toujours une préoccupation, car il n'y a pas de consensus clair sur un outil robuste et facile à utiliser (70). Il est possible que les difficultés dans le diagnostic et le traitement ont peut-être conduit à un sous-diagnostic et un sous-traitement de ces patients.

La CIPN dans cette population de patients atteints de myélome multiple était fortement associée à une qualité de vie réduite, à de la dépression et à de l'anxiété. Il s'agit d'un constat partagé pour d'autres CIPN (71)(72) et qui ont confirmé les conclusions de Beijers (56) selon lesquelles la CIPN altère considérablement la qualité de vie des patients sur le long terme.

Surtout, les scores du questionnaire QLQ-C30 et HADS étaient très proches de ceux de l'étude de Servadio et al. évaluant la qualité de vie de 99 survivants du myélome multiple jusqu'à 11 ans après le diagnostic (73).

L'utilisation du questionnaire QLQ-CIPN20 pour évaluer la prévalence de la CIPN peut être discutable. Dans la présente étude, basée sur un travail d'Alberti et al., Nous avons utilisé le score QLQ-CIPN20 pour approximer la prévalence de la CIPN sensorielle, en considérant un seuil du QLQ-CIPN20 $\geq 30 / 100$ pour estimer une CIPN sensorielle de grade ≥ 2 (74). Le-Rademacher et al. ont conclu qu'il n'y a pas de plages de scores QLQ-CIPN20 qui correspondent directement aux niveaux de notation NCI-CTCAE (75). Cependant, les auteurs ont également souligné que le QLQ-CIPN20 fournissait des informations détaillées, distinguait des degrés plus subtils de neuropathie et était plus sensible au changement au fil du temps que le NCI-CTCAE (75). De plus, ce questionnaire auto-administré s'est avéré particulièrement utile pour évaluer la gravité de la CIPN à l'aide d'un questionnaire papier envoyé aux patients. Les antécédents de neuropathie ont été initialement enregistrés dans le questionnaire envoyé aux patients, mais les données ont été exclues de l'analyse car les patients avaient tendance à confondre les antécédents de neuropathie et la CIPN. Cependant, des antécédents de neuropathie auraient été intéressants, car ils ont déjà été décrits comme des facteurs de risque de CIPN (76). Un biais de sélection peut être présent dans l'étude car, d'une part, les patients provenaient d'un seul centre et d'autre part, ils étaient pris en charge dans deux services médicaux différents du CHU de Clermont-Ferrand. Un biais d'information était probablement présent, car les réponses des patients étaient subjectives et non étayées par une évaluation clinique, bien que les données oncologiques proviennent du logiciel de prescription médicale du CHU de Clermont-Ferrand.

La CIPN liée au bortézomib est associée à un fardeau économique important. Une analyse des coûts basée sur des données de réclamations administratives américaines a montré des dépenses de soins de santé significativement plus élevées de 1509 USD par mois pour les patients atteints de myélome multiple avec neuropathie périphérique par rapport aux témoins, en raison d'une hospitalisation plus élevée (neuropathie périphérique 77,4%, témoins 67,2%; $p < 0,001$), d'un nombre plus important d'admissions aux urgences (neuropathie périphérique 67,8%, contrôles 58,4%; $p < 0,001$) ainsi que plus de visites en ambulatoire (neuropathie périphérique $13,5 \pm 14,7$, contrôles $11,5 \pm 18,0$; $p < 0,001$) (77).

CONCLUSION

La prise en charge du MM a été révolutionnée ces dernières années par l'apparition de nouveaux traitements dont le bortézomib fait partie. Bien que cette maladie demeure incurable, l'espérance de vie des patients a été considérablement améliorée. La préservation de la qualité de vie reste un enjeu majeur face à la complexité de la prise en charge des patients atteint de CIPN. La meilleure alternative reste pour le moment la duloxétine, recommandée par l'ASCO, dans le traitement curatif des symptômes associés aux CIPN. Un antidépresseur tricyclique ou un anticonvulsivant tel que la gabapentine ou la prégabaline peuvent être également proposés comme alternative. Un traitement préventif des CIPN pourrait être une prise en charge intéressante pour les patients, néanmoins aucune molécule n'est pour le moment recommandée pour cet usage.

Sur une autre approche, les schémas de traitements intensifs avec de nouveaux protocoles thérapeutiques pourraient permettre une meilleure tolérance des effets indésirables voire une guérison du MM. Néanmoins, il existe plusieurs entreprises expérimentales prometteuses tel que les anticorps monoclonaux thérapeutiques ou les CAR-T cells, pouvant participer de façon importante à l'amélioration du pronostic et à la qualité de vie du patient (24)(30).

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
David BALAYSSAC

REFERENCES

1. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf*. mai 2011;10(3):407-17.
2. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C, Pellegrino C, Lindquist DL, Iannotti N, et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2013;140(2):341-51.
3. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 20 juin 2014;32(18):1941-67.
4. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *JCO*. 1 oct 2020;38(28):3325-48.
5. Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol*. août 2014;21(4):174-80.
6. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer*. août 2014;22(8):2261-9.
7. Cata JP, Weng H-R, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain*. avr 2007;8(4):296-306.
8. Boyette-Davis JA, Cata JP, Zhang H, Driver LC, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, et al. Follow-up psychophysical studies in bortezomib-related chemoneuropathy patients. *J Pain*. sept 2011;12(9):1017-24.
9. Chim CS, Wong LG. Deafness associated with the use of Bortezomib in multiple myeloma. *Acta Oncol*. 2008;47(2):323-4.
10. Engelhardt M, Müller AMS, Maier W, Wäsch R. Severe irreversible bilateral hearing loss after bortezomib (VELCADE) therapy in a multiple myeloma (MM) patient. *Leukemia*. mai 2005;19(5):869-70.
11. Lee JN, Kim S-G, Lim J-Y, Kim S-J, Choe S-K, Park R. Proteasome inhibitors induce auditory hair cell death through peroxisome dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2 janv 2015;456(1):269-74.
12. Pantani L, Zamagni E, Zannetti BA, Pezzi A, Tacchetti P, Brioli A, et al. Bortezomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of long-term clinical outcomes. *Ann Hematol*. janv 2014;93(1):123-8.
13. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis M-C, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 7 nov 2013;122(19):3276-82.
14. Xia Z, Wang H, Wang L, Lu Y, Chen X, Geng Q, et al. Long-term outcomes of different bortezomib-based regimens in Chinese myeloma patients. *OTT*. janv 2016;587.

15. Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res.* déc 2013;22(10):2787-99.
16. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer.* mai 2005;41(8):1135-9.
17. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing.* août 2017;33(3):225-36.
18. Société française d'hématologie, Ifrah N, Maynadié M. Hématologie [Internet]. 2018 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1836716>
19. Ríos-Tamayo R, Sánchez Rodríguez D, Chang- Chan Y-L, Sánchez Pérez M-J. Epidemiology of Multiple Myeloma. In: Ahmed Al-Anazi K, éditeur. *Update on Multiple Myeloma* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cité 2 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/update-on-multiple-myeloma/epidemiology-of-multiple-myeloma>
20. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome multiple. 2010.
21. Fondation Maladie Rare. La définition des maladies rares [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/>
22. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Physiologie Humaine*. 5ème édition.
23. Institut National du Cancer. Comprendre le myélome multiple. Boulogne-Billancourt]; [Lille: Institut national du cancer, INCa ; AF3M, Association française des malades du myélome multiple; 2015.
24. Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, Brochot P, Eschard J-P. Myélome multiple. *EMC - Appareil locomoteur.* janv 2011;6(4):1-12.
25. Sapin A-F. *Hémopathies Lymphoïdes*. 2016.
26. Caulier A. Myélome multiple diagnostiqué à l'âge de 40 ans et moins, étude retrospective multicentrique au sein de l'intergroupe francophone du myélome (IFM). [Thèse d'Etat de Docteur en Médecine]. [Amiens]: Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'Amiens; 2018.
27. International Myeloma Foundation. Types of Myeloma [Internet]. Disponible sur: <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma/newly-diagnosed/types-of-myeloma>
28. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* janv 2003;78(1):21-33.
29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-548.
30. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548-67.

31. MyelomaUK. MGUS [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.myeloma.org.uk/understanding-myeloma/related-conditions/mgus/?gclid=CjwKCAjwg6b0BRBMEiwANd1_SJmL8PHxu8rGcyGCXRrXZ0GZNeCfXHUflkSWYhGkI-7uwBrRN_C1VxoCrywQAvD_BwE
32. MyelomaUK. Solitary plasmacytoma [Internet]. Disponible sur: https://www.myeloma.org.uk/understanding-myeloma/related-conditions/solitary-plasmacytoma/?gclid=CjwKCAjwg6b0BRBMEiwANd1_SPsRArN4DLGkUMZZxK7ZOzR81_vcrx2gCrUieCZn0NlaKb6aSJrY3BoCnkMQAvD_BwE
33. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. sept 1975;36(3):842-54.
34. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
35. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. janv 2016;91(1):101-19.
36. 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. *JCO*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
37. NICE guideline. Myeloma: diagnosis and management. 2018 p. 21. Report No.: 978-1-4731-1659-7.
38. Mateos M-V, Ludwig H, Bazarbachi A, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies: HemaSphere. févr 2019;3(1):e163.
39. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *JCO*. 10 oct 2017;35(29):3279-89.
40. Cattenoz C, Colin F, Decaux O. Myélome multiple du sujet âgé en pratique. 2019 mars 21; Université de Rennes.
41. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. août 2016;17(8):e328-46.
42. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.
43. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
44. Sasane M, Tencer T, French A, Maro T, Beusterien KM. Patient-Reported Outcomes in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Review. *The Journal of Supportive Oncology*. nov 2010;8(6):e15-21.
45. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol*. janv 2014;25(1):257-64.

46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 3 mars 1993;85(5):365-76.
47. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia.* oct 2013;27(10):1959-69.
48. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.
49. Altman DG. Practical statistics for medical research. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC; 1999. 611 p.
50. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology.* janv 1990;1(1):43-6.
51. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing—when and how? *Journal of Clinical Epidemiology.* avr 2001;54(4):343-9.
52. Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Med Res Methodol.* déc 2002;2(1):8.
53. Smith EML, Banerjee T, Yang JJ, Bridges CM, Alberti P, Sloan JA, et al. Psychometric Testing of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale Using Pooled Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization and Alliance for Clinical Trials in Oncology A151408 Study Data: *Cancer Nursing.* 2019;42(3):179-89.
54. Li T, Timmins HC, King T, Kiernan MC, Goldstein D, Park SB. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: A systematic review of phase III trials. *Hematological Oncology.* août 2020;38(3):229-43.
55. Xia Z, Wang H, Wang L, Lu Y, Chen X, Geng Q, et al. Long-term outcomes of different bortezomib-based regimens in Chinese myeloma patients. *OTT.* janv 2016;587.
56. Beijers AJM, Vreugdenhil G, Oerlemans S, Eurelings M, Minnema MC, Eeltink CM, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer.* juin 2016;24(6):2411-20.
57. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *JCO.* 1 juill 2006;24(19):3113-20.
58. Beijers AJM, Oerlemans S, Mols F, Eurelings M, Minnema MC, Vreugdenhil A, et al. The magnitude of neurotoxicity in patients with multiple myeloma and the impact of dose modifications: results from the population-based PROFILES registry. *Ann Hematol.* avr 2017;96(4):653-63.
59. Peng L, Ye X, Zhou Y, Zhang J, Zhao Q. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. *Support Care Cancer.* sept 2015;23(9):2813-24.
60. Velasco R, Alberti P, Bruna J, Psimaras D, Argyriou AA. Bortezomib and other proteasome inhibitors—induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. oct 2019 [cité 17 oct 2020];24(S2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jns.12338>

61. Guglielmi V, Nowis D, Tinelli M, Malatesta M, Paoli L, Marini M, et al. Bortezomib-Induced Muscle Toxicity in Multiple Myeloma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. juill 2017;76(7):620-30.
62. Selvy M, Pereira B, Kerckhove N, Gonneau C, Feydel G, Pétorin C, et al. Long-Term Prevalence of Sensory Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy for 5 Years after Adjuvant FOLFOX Chemotherapy to Treat Colorectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *JCM*. 27 juill 2020;9(8):2400.
63. de Carvalho Barbosa M, Kosturakis AK, Eng C, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Simone DA, et al. A Quantitative Sensory Analysis of Peripheral Neuropathy in Colorectal Cancer and Its Exacerbation by Oxaliplatin Chemotherapy. *Cancer Research*. 1 nov 2014;74(21):5955-62.
64. Golan-Vered Y, Pud D. Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain and Its Relation to Cluster Symptoms in Breast Cancer Patients Treated with Paclitaxel: *Neuropathic Pain and Clusters Symptoms*. *Pain Practice*. janv 2013;13(1):46-52.
65. Coluzzi F, Rolke R, Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers*. 17 déc 2019;11(12):2037.
66. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 20 juin 2014;32(18):1941-67.
67. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *JCO*. 1 oct 2020;38(28):3325-48.
68. Hirayama Y, Yoshida Y, Mori M, Tamura K. Effects of the publication of Clinical Guidelines for the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy on the Administration Preferences of Oncology Specialists: Japanese Association of Supportive Care in Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 4 août 2020;50(8):897-902.
69. Selvy M, Cuménal M, Kerckhove N, Courteix C, Busserolles J, Balayssac D. The safety of medications used to treat peripheral neuropathic pain, part 1 (antidepressants and antiepileptics): review of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2 juin 2020;19(6):707-33.
70. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *PAIN*. mai 2019;160:S1-10.
71. Bonhof CS, Poll-Franse LV, Vissers PAJ, Wasowicz DK, Wegdam JA, Révész D, et al. Anxiety and depression mediate the association between chemotherapy-induced peripheral neuropathy and fatigue: Results from the population-based PROFILES registry. *Psycho-Oncology*. sept 2019;28(9):1926-33.
72. Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncologica*. 3 avr 2019;58(4):398-406.
73. Servadio M, Cottone F, Sommer K, Oerlemans S, van de Poll-Franse L, Efficace F. Physical activity and health-related quality of life in multiple myeloma survivors: the PROFILES registry. *BMJ Support Palliat Care*. 28 juin 2019;bmjpscare-2018-001755.

74. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Annals of Oncology*. janv 2014;25(1):257-64.
75. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, et al. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer*. nov 2017;25(11):3537-44.
76. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, Li YC, Wong KH, Au JSK, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav* [Internet]. juin 2019 [cité 17 oct 2020];9(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1312>
77. Song X, Wilson KL, Kagan J, Panjabi S. Cost of peripheral neuropathy in patients receiving treatment for multiple myeloma: a US administrative claims analysis. *Therapeutic Advances in Hematology*. janv 2019;10:204062071983902.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la
Faculté et de mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans
Les préceptes de mon art et de le 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 ; en aucun
Cas, je ne consentirai à utiliser
Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser
Des actes criminels.
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.

Résumé :

Le bortézomib est un médicament essentiel pour la prise en charge du myélome multiple. Cependant, ce médicament anticancéreux neurotoxique est responsable d'une neuropathie périphérique chimio-induite (CIPN).

Cette étude transversale monocentrique a été menée pour évaluer la prévalence et la sévérité de la CIPN sensorielle et motrice, les comorbidités et traitements chez les patients atteints de myélome multiple après la fin du traitement par bortézomib. Un questionnaire papier a été envoyé aux patients pour enregistrer les scores de CIPN sensorielle et motrice, la douleur neuropathique, l'anxiété et la dépression, les scores de qualité de vie et les analgésiques en cours.

La prévalence de la CIPN sensorielle était de 29,6% (intervalle de confiance à 95% : 16,7 ; 39,1) parmi les 67 patients inclus pendant une durée moyenne de $2,9 \pm 2,8$ ans depuis la dernière administration de bortézomib. Les scores de CIPN motrice étaient significativement plus élevés pour les patients avec une CIPN sensorielle que pour ceux sans ($p < 0,001$). La douleur neuropathique a été dépistée chez 14,9% des patients atteints de CIPN sensorielle. Parmi eux, 66,7% avaient des analgésiques en cours, mais aucun n'était traité par la duloxétine. Une analyse multivariée a révélé que le traitement par thalidomide (odds-ratio : 6,67 ; IC95% : 1,25 ; 35,52), $p = 0,03$) et les deux voies d'administration (intraveineuse et sous-cutanée) de bortézomib (odds-ratio : 13,40 ; IC95% : 1,29 ; 139,08), $p = 0,03$) étaient associés à la CIPN sensorielle.

La CIPN sensorielle affecte un quart des patients après la fin du traitement par bortézomib et a été associée à une détresse psychologique.

Mots-clés :

- | | |
|--|------------------|
| - Bortézomib | - Qualité de Vie |
| - Myélome Multiple | - Anxiété |
| - Neuropathies Périphériques Chimio Induites | - Dépression |
| - Thalidomide | - Chimiothérapie |