



**HAL**  
open science

# L'isatuximab dans le traitement du myélome multiple

Thomas Gervais

► **To cite this version:**

Thomas Gervais. L'isatuximab dans le traitement du myélome multiple. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03449851

**HAL Id: dumas-03449851**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03449851v1>**

Submitted on 25 Nov 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.



# THESE

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

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple**

Présentée par  
**Thomas GERVAIS**

Soutenue publiquement le 30 Avril 2021  
devant le jury composé de

Professeur Michel BOULOUARD	Doyen de l'UFR de Pharmacie de Caen	Président du jury
Docteur Guillaume SAINT-LORANT	Maître de Conférences des Universités & Praticien Hospitalier au CHU de Caen	Examineur
Docteur Elie COHEN	Pharmacien titulaire à la pharmacie de la Gare	Examineur
Madame Pauline ROUSSEL	Chef de projet monde chez SANOFI	Membre honorifique

Thèse dirigée par le Professeur Michel BOULOUARD

**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS**

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

**PRICOT Sophie**..... Anglais

### PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

**SEDILLO Patrick**..... Pharmacie officinale

**SEGONZAC Virginie**..... Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

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

## Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Michel Boulouard,  
Doyen de la faculté de pharmacie de Caen**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils, votre réactivité et votre aide qui ont permis son aboutissement.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

*Sincères remerciements.*

A mes juges de thèse,

**Madame Pauline Roussel,  
Chef de projet monde en essais cliniques au sein du groupe SANOFI**

*Pour m'avoir accompagné et formé durant mes six mois de stage à tes côtés. Pour avoir contribué à mon épanouissement au sein de ton équipe.*

*Merci pour tes précieux conseils qui m'ont permis d'élaborer cette thèse.*

**Elie Cohen,  
Docteur en pharmacie et titulaire à la pharmacie de la Gare à Lisieux,**

*Merci pour ton accueil, le temps accordé, ta disponibilité, toutes tes réponses à mes questions. Puisse-tu trouver ici le témoignage de mon amitié la plus sincère.*

**Guillaume Saint-Lorant,  
Maître de Conférences des Universités & Praticien Hospitalier au CHU de Caen**

*Vous avez aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites. Pour votre enseignement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études et plus particulièrement lors de ma 5<sup>ème</sup> année.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.*

Je remercie également,

**Hélène Aoustin,**  
**Chef d'équipe au sein des Opérations Cliniques du groupe SANOFI**

*Vous avez accepté, avec un grand intérêt de m'accompagner dans ce travail.  
Merci pour votre accompagnement, votre gentillesse et votre disponibilité tout au long de ces  
années d'études et de stage.*

**Monsieur Lionel Bascles,**  
**Directeur monde des Opérations Cliniques et Scientifiques du groupe SANOFI**

*Pour votre accompagnement, mon intégration au groupe SANOFI, le temps passé à discuter  
sur la médecine et la recherche de demain.*

**Les équipes du département des opérations cliniques du groupe SANOFI,**

*Un grand merci pour votre gentillesse, votre écoute et toutes les questions auxquelles vous  
avez pu répondre.*

**L'équipe de la pharmacie de la Gare à Lisieux,**

*Un grand merci pour m'avoir accueilli parmi vous, pour avoir participé à ma formation et pour  
l'expérience que vous m'avez apporté.  
Merci pour votre patience, vos conseils, votre gentillesse et pour tous les bons moments passés  
ensemble.*

**A ma fiancée,**

*Merci pour tout ce que tu apportes à ma vie, ta présence et ton énergie de chaque instant. Pour les sacrifices que tu as dû concéder et pour tous ces beaux projets réalisés à deux. Accepte mes excuses pour mes changements d'humeur et mon caractère. Je t'aime, et espère être à la hauteur de l'amour que tu me portes.*

**A mes parents,**

*Un grand merci pour votre accompagnement durant toutes ces années de labeurs enfin récompensées. Pour avoir été blanchi logé et nourri afin de me concentrer pleinement sur ces belles études. Grâce à vous j'ai pu me tromper et recommencer autant de fois qu'il fut nécessaire, c'est grâce à vous si je suis aujourd'hui docteur en pharmacie, et heureux. Merci pour votre amour.*

**A ma sœur,**

*Pour nos discussions passionnées pleines de valeurs partagées ou non, pour notre relation silencieuse et respectueuse. Au plaisir de te retrouver un jour, ici ou près des pôles.*

**A mes grands-parents,**

*J'espère vous rendre fier en ce jour, vous n'aurez malheureusement plus à vous inquiéter du résultat de mes partiels. Merci de m'avoir soutenu dans les moments difficiles. J'aurais aimé que tu participes à ma thèse papy-Jules, toi pour qui la médecine ne fut pas d'un grand secours.*

**A ma famille,**

*Vous tous qui êtes venus aujourd'hui et pour tous ceux qui n'ont pu se déplacer. Merci à mes oncles pour leurs conseils et leurs présences à mes côtés. Stéphane, j'espère te rendre fier, toi qui a tout fait pour ma réussite professionnelle.*

**A tous mes chers amis,**

*Anne-Sophie, Camille, Vincent, Elie, Emma, Elise, Mathieu, John, Maxime, Matthieu, Clara & Etienne, Marie, Martin, Edgard, Morgane, Marin, Yaya & Vainvain... et tous ceux que j'oublie. Avec qui j'ai pu partager les bancs de la fac et des boîtes de nuit. Merci pour votre présence et votre écoute durant ces années. A nos délires et nos bonheurs partagés. Que nos belles amitiés durent toujours !*

**A ma fille,**

*A très bientôt, je te souhaite autant de bonheur que celui que j'ai reçu de toutes ces personnes.*



## Liste des abréviations

<b>ADCC :</b>	Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante
<b>ADCP :</b>	Phagocytose Cellulaire Anticorps Dépendante
<b>ADN :</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ASCT :</b>	Transplantation autologue de cellules souches
<b>ATRA :</b>	Acide Trans-Rétinoïque
<b>AUC :</b>	Aire Sous la Courbe
<b>CD :</b>	Cluster de différenciation
<b>CDC :</b>	Lyse Cellulaire Complément Dépendante
<b>CE50 :</b>	Concentration Efficace 50
<b>CHMP :</b>	Comité des Médicaments à usage Humain
<b>ECG :</b>	ElectroCardioGramme
<b>EGFR :</b>	facteur de croissance épidermique humain
<b>EMA :</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>EPO :</b>	ErythroPOïétine
<b>EPS :</b>	Electrophorèse des Protéines Sériques
<b>FDA :</b>	Food & Drug Administration
<b>HDAC :</b>	Histone DésACétylase
<b>Ig :</b>	Immunoglobulines
<b>IL :</b>	interleukines
<b>IMWG :</b>	International Myeloma Working Group
<b>IR :</b>	insuffisance rénale
<b>ISS :</b>	International Staging System - indice pronostique international

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

<b>ITT :</b>	En Intention de Traiter
<b>IV :</b>	Voie Intraveineuse
<b>MGUS :</b>	gammopathie monoclonale de signification indéterminée
<b>MM :</b>	Myélome Multiple
<b>MMND :</b>	Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué
<b>MMRR :</b>	Myélome Multiple Réfractaire ou en Rechute
<b>NAD :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NK :</b>	Natural Killer
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORR :</b>	Overall Response Rate
<b>RR :</b>	Risque Relatif
<b>TRG :</b>	Taux de Réponse Globale
<b>VO :</b>	Voie Orale

## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des abréviations .....	8
Table des matières .....	10
Table des illustrations .....	12
Introduction.....	14
Le Myélome Multiple .....	15
Généralités .....	15
Epidémiologie.....	15
Définitions .....	17
Physiopathologie.....	22
Signes cliniques .....	23
Diagnostic biologique .....	25
Anomalies des protéines urinaires.....	28
Stades du Myélome Multiple et pronostics .....	29
Variants cliniques du Myélome Multiple .....	33
Gammopathies monoclonales.....	34
Diagnostic biologique .....	34
Etiologies .....	35
Conduite à tenir.....	36
Gammopathies monoclonales de signification indéterminée .....	36
Evolution et surveillance .....	38
Traitements .....	40
Schéma thérapeutique.....	41
Evolution sous traitement.....	42
Médicaments.....	44

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Le CD38.....	62
Les anticorps monoclonaux anti-CD38.....	63
Isatuximab .....	66
Mécanisme de liaison.....	66
Inhibition spécifique de l'activité enzymatique CD38.....	68
Induction de la mort des cellules tumorales grâce aux fonctions effectrices .....	70
L'isatuximab dans les modèles de tumeurs de souris.....	73
Ciblage du CD38 dans le Myélome Multiple .....	76
Traitement d'association du Myélome Multiple avec Isatuximab.....	77
Isatuximab chez les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué .	83
Conclusion .....	86
Bibliographie .....	87

## Table des illustrations

Développement des cellules sanguines .....	17
Développement du plasmocyte .....	18
Structure d'une immunoglobuline .....	19
Radio-imagerie de lésions osseuses .....	24
Immunofixation de protéines sériques .....	27
Immunofixation de protéines sériques .....	34
Immunofixation de protéines sériques (bis) .....	34
Diagramme des différentes gammopathies monoclonales .....	35
Arbre décisionnel de traitement .....	41
Schéma d'évolution du Myélome Multiple .....	44
Mécanisme d'action des agents alkylants.....	45
Melphalan.....	47
Cytoxan.....	48
Carmustine .....	49
Cisplatine .....	50
Mécanisme d'action des corticoïdes.....	51
Dexaméthasone.....	52
Mécanisme d'action du protéasome .....	54
Bortézomib .....	55
Mécanisme d'action des immunomodulateurs .....	56
Structures des principaux ImiD .....	57
Méthode de production des hybridomes .....	58
Structure d'un anticorps monoclonal.....	59
Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux.....	60
Mécanismes d'action du CD38.....	63

## Table des illustrations

Mécanismes d'action des AcM anti-CD38.....	64
Représentation schématique en 3D du complexe CD38-isatuximab .....	67
Représentation schématique du paratope du complexe CD38-isatuximab .....	68
Comparaison schématique des épitopes de l'isatuximab et du daratumumab .....	69
Synthèse de cADPR en fonction des concentrations d'isatuximab et de daratumumab .....	70
Activité ADCC de l'isatuximab sur différentes lignées cellulaires du Myélome Multiple .....	72
Représentation graphique de l'effet du traitement isatuximab + pomalidomide sur le volume d'une tumeur.....	75

### Introduction

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique en termes de fréquence dans le monde. Difficile à traiter en raison de ses nombreuses rechutes et le plus souvent incurable, il représente un fardeau significatif pour les patients.

L'isatuximab cible un épitope spécifique sur le récepteur CD38. Il est conçu pour déclencher plusieurs mécanismes d'action distincts afin de promouvoir la mort programmée des cellules tumorales et une activité immunomodulatrice.

L'isatuximab a obtenu la désignation de médicament orphelin de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le traitement du Myélome Multiple Réfractaire ou en Rechute.

L'isatuximab fait actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques de phase III, en association avec divers médicaments déjà commercialisés, dans le traitement du Myélome Multiple Réfractaire ou en Rechute ou Nouvellement Diagnostiqué.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments a rendu un avis favorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché relative à Sarclisa® (isatuximab). Le comité recommande l'approbation de Sarclisa en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone dans le traitement de l'adulte présentant un Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, en particulier par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et dont la maladie a progressé au cours du dernier traitement.

## Le Myélome Multiple

### Généralités

Le myélome multiple, aussi appelé Maladie de Kahler, est une hémopathie maligne à cellules B matures caractérisée par la prolifération de cellules plasmocytaires produisant une immunoglobuline monoclonale pouvant être décelée dans le sang ou les urines.

C'est un cancer qui prend naissance dans la moelle osseuse, au sein des plasmocytes. Ces derniers sont un type de globules blancs qui fabriquent des immunoglobulines (anticorps) afin de combattre les infections.

La moelle osseuse est un tissu mou et spongieux de l'os où est produits différents types de cellules sanguines.

Dans le cas du myélome multiple on retrouve une accumulation de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse, qui empêche les autres cellules sanguines de se développer normalement, responsable notamment d'anémies et d'asthénie ou même déséquilibrer les quantités de minéraux dans le corps.

### Epidémiologie

Le Myélome Multiple est la deuxième tumeur maligne hématologique la plus fréquente après le lymphome, représentant 1% de tous les cancers et environ 10% de toutes les hémopathies malignes.

Dans le monde en 2016, il y a eu 138 509 cas incidents de Myélome Multiple avec 98 437 décès estimés. Les cas incidents de 1990 à 2016 ont augmenté de 126% dans le monde, avec un taux d'incidence normalisé selon l'âge de 2,1 cas pour 100 000 en 2016.

L'incidence de ce cancer dans la population caucasienne est de 2 à 5 cas pour 100 000 habitants par an, soit environ 5 000 nouveaux cas par an, en France.

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans et seul 37% des patients affichent un âge <65 ans. On retrouve une augmentation de la fréquence avec l'âge; en effet 90% des cas sont diagnostiqués après 50 ans et seulement 2.8% avant 40 ans.



## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

La survie médiane des patients atteints de Myélome Multiple en rechute est passée de 12 mois avant 2000 à 24 mois après 2000, grâce à l'introduction de traitements efficaces, notamment la transplantation autologue de cellules souches (ASCT).

Le sex-ratio de 1.4 est en défaveur des hommes, ce qui se traduit par une prédominance de cas masculins.

Le principal facteur de risque est la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), mais les radiations ionisantes, les pesticides, les solvants organiques sont également reconnus comme étant des facteurs de risques. Bien qu'étant une hémopathie non héréditaire, il y a un risque 4 fois plus important en cas de myélome chez un parent du 1<sup>er</sup> degré (père, mère ou enfants).

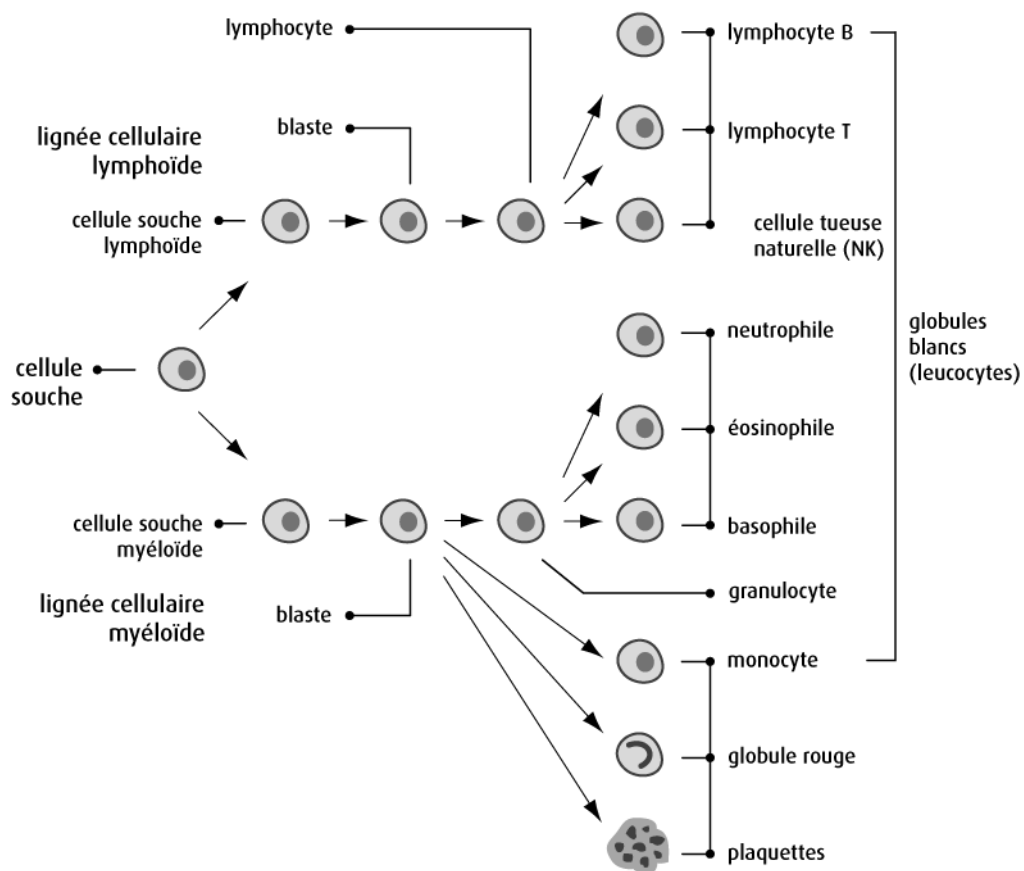
Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée concernent elle 3 à 4% de la population après 50 ans. Dans 1% des cas on observe une évolution vers un myélome. Ce risque d'évolution, non systématique, est multiplié par 25 par rapport à la population générale.

## Définitions

### Sang et cellules sanguines

Toutes les cellules sanguines se forment à partir de cellules souches. Celles-ci se développent au sein de la lignée lymphoïde ou myéloïde. Dans les deux cas elles passent par le stade de blastes et formeront trois types cellulaires distincts :

- Les globules blancs qui aident à prévenir et combattre les infections ;
- Les globules rouges qui transportent l'oxygène et le dioxyde de carbone ;
- Les plaquettes qui aident le sang à coaguler notamment.



*Développement des cellules sanguines*

Source : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=on>

### Globules blancs

Les globules blancs sont un élément majeur du système immunitaire qui représente le mécanisme de défense de notre organisme aux infections.

On retrouve différents types de globules blancs comme les lymphocytes, les neutrophiles et les monocytes qui attaquent et détruisent toutes cellules étrangères à notre organisme. Les éosinophiles et basophiles aident à maîtriser les inflammations et les réactions allergiques.

### Antigènes, anticorps et plasmocytes

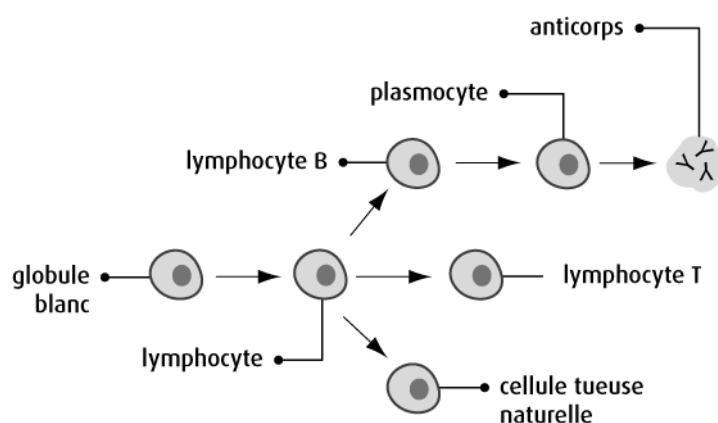
Les antigènes se trouvent à la surface des bactéries, des virus, des cellules cancéreuses et d'autres cellules étrangères. Les antigènes sont reconnus par les lymphocytes T qui activent les plasmocytes par le biais des lymphocytes B, à produire des anticorps qui agiront contre un antigène donné.

Les anticorps, ou immunoglobulines, sont des protéines spéciales qui combattent les infections et défendent l'organisme. Ils circulent dans le sang et se fixent à des antigènes spécifiques à la surface des bactéries, des virus ou d'autres substances étrangères.

Dans le cas du myélome multiple, les lymphocytes B ne fonctionnent pas adéquatement et fabriquent de nombreux plasmocytes anormaux (cellules myélomateuses).

### Plasmocytes

Les plasmocytes sont formés dans la moelle osseuse à partir de lymphocytes B mature et assurent la production d'anticorps.



*Développement du plasmocyte*

Source : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=on>

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

En temps normal, les plasmocytes représentent 2 à 3 % de la population cellulaire de la moelle osseuse. Chez les personnes atteintes d'un myélome multiple, les plasmocytes anormaux représentent au moins 10 % des cellules dans la moelle osseuse.

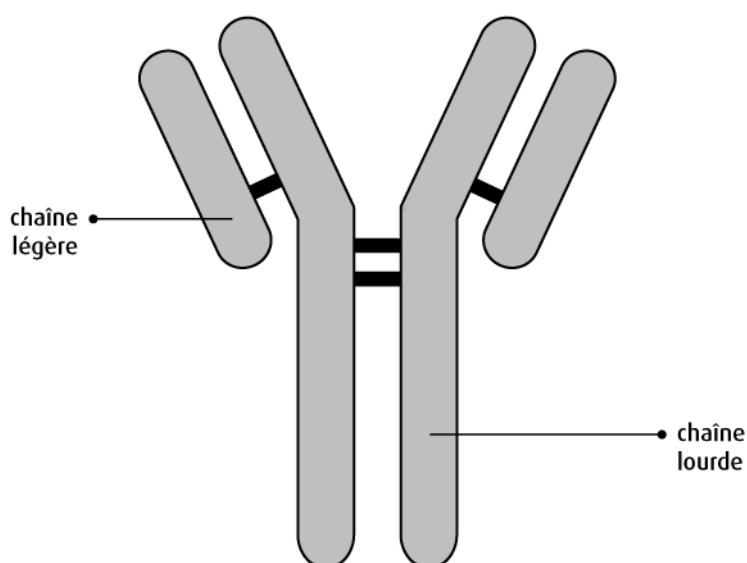
On retrouve un tropisme important des plasmocytes tumoraux pour le compartiment médullaire, ces derniers présentent également une instabilité génomique, un défaut d'apoptose et de prolifération, caractéristiques de cellules cancéreuses. Ces cellules myélomateuses cancéreuses peuvent alors former des tumeurs appelées plasmocytomes. Une seule tumeur dans un os formera un plasmocytome solitaire, et l'on parlera de Myélome Multiple si l'on en retrouve plusieurs et dans différents os du corps.

### Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des molécules protéiques en forme de Y appelées anticorps, qui sont fabriquées par les plasmocytes. Les immunoglobulines sont constituées de 4 parties appelées chaînes. Il y a 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes qui sont fixées entre elles par des liens chimiques.

Il existe 5 types d'immunoglobulines, soit IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Chacun des 5 types d'immunoglobulines est nommé selon le type de chaîne lourde qu'il contient :

- Chaînes légères : kappa, lambda
- Chaînes lourdes : G, A, M, D, E



*Structure d'une immunoglobuline*

Source : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=on>

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Lorsque les lymphocytes B se transforment en plasmocytes anormaux (cellules myélomateuses), ils fabriquent une grande quantité d'un type d'immunoglobuline (appelé immunoglobuline monoclonale) qu'ils libèrent dans le sang.

Il arrive parfois que les cellules myélomateuses ne fabriquent pas d'immunoglobulines entières, mais seulement des chaînes légères dans le sang. Ces chaînes légères ne sont pas fixées aux chaînes lourdes, on les appelle donc chaînes légères libres. Lorsque des chaînes légères libres sont présentes dans l'urine, elles portent aussi le nom de protéines de Bence-Jones.

### Os et moelle osseuse

Un os est soit dur et dense (os compact) soit organisé en un nid d'abeilles (os spongieux). La moelle osseuse est la substance molle et spongieuse située au centre des os où sont fabriquées les cellules sanguines. Chez les adultes, la moelle osseuse qui fabrique la plupart des cellules sanguines (moelle osseuse active) se trouve dans les os du bassin et de l'épaule, de la colonne vertébrale (vertèbres), des côtes, du sternum et du crâne. Les plasmocytomes se développent habituellement dans ces régions où la moelle osseuse est active.

Il existe 2 principaux types de cellules osseuses qui travaillent ensemble pour désintégrer les os qui sont vieux ou endommagés et pour fabriquer du nouveau tissu osseux.

- Les **ostéoblastes** forment les os ;
- Les **ostéoclastes** désintègrent et remodelent les os lors de leur croissance ou quand un stress est exercé sur le squelette. Les ostéoclastes aident aussi à maîtriser le taux sanguin du calcium puisqu'ils libèrent du calcium dans le sang lorsqu'ils désintègrent les os.

### Destruction osseuse

Quand les ostéoclastes agissent plus rapidement que les ostéoblastes, l'os devient fragile. Quand les ostéoblastes agissent plus rapidement que les ostéoclastes, l'os devient plus gros et plus solide. Dans un os normal d'un adulte, l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes s'équilibre de sorte que l'os ne devient ni fragile ni de plus en plus gros.

Dans le myélome multiple, les cellules myélomateuses empêchent les ostéoblastes de fabriquer du nouveau tissu osseux. Les cellules myélomateuses font aussi en sorte que les ostéoclastes doivent travailler plus fort pour désintégrer les os, ce qui rend les os plus fragiles.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les ostéoclastes fabriquent aussi des substances chimiques appelées cytokines qui stimulent la croissance et la division des cellules myélomateuses.

L'accumulation de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse combinée à la désintégration des os par les ostéoclastes rend les os plus fragiles et plus minces. Les régions de faiblesse osseuse peuvent être observées à la radiographie sous forme de lignes minces de couleur foncée appelées fractures ou de taches circulaires noires appelées lésions ostéolytiques. La présence de lésions ostéolytiques peut signifier qu'il y a un plasmocytome ou une autre maladie dans l'os. Les os affaiblis peuvent casser lors d'efforts normaux comme quand on marche, qu'on soulève des objets ou qu'on tousse. L'amincissement de l'os peut aussi mener à l'ostéoporose.

### Physiopathologie

La présence de ces plasmocytes tumoraux va induire différents phénomènes physiopathologiques :

- la sécrétion de cytokines par le microenvironnement médullaire qui vont augmenter l'inflammation et stimuler la croissance et la division des cellules myélomateuses ;
- le remodelage osseux causé notamment par l'augmentation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité résorptive et l'inhibition des ostéoblastes qui se traduit par une hypercalcémie et des lésions osseuses;
- la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (paraprotéine ou protéine M) en lien avec l'insuffisance rénale ;
- l'inhibition de l'érythropoïèse via l'apoptose des progéniteurs érythroblastiques par l'expression de récepteurs de mort à la surface des plasmocytes malins, responsable de l'anémie ;
- l'altération de la réponse immunitaire et l'inhibition de la production d'immunoglobulines normales, exprimée par une hypogammaglobulinémie.

### Signes cliniques

Les signes cliniques et les différents symptômes du Myélome Multiple n'apparaissent pas forcément aux premiers stades de la maladie. Ils se déclarent majoritairement lorsque la tumeur s'est développée dans la moelle osseuse ou avec la présence de la paraprotéine dans les urines.

Quatre critères principaux sont définis, il s'agit des critères CRAB :

- C = hypercalcémie
- R = insuffisance rénale
- A = anémie
- B = atteinte et lésions osseuses (*bone* en anglais)

L'anémie est le premier signe clinique pouvant être identifié, elle va entraîner une asthénie (fatigue intense et durable), des essoufflements et étourdissements ainsi qu'une pâleur.

La thrombocytopénie (réduction du nombre de plaquettes) va entraîner des épistaxis (saignements de nez) ou des gingivorragies (saignements des gencives), des saignements abondants lors de coupures ou éraflures ainsi que la présence d'ecchymoses.

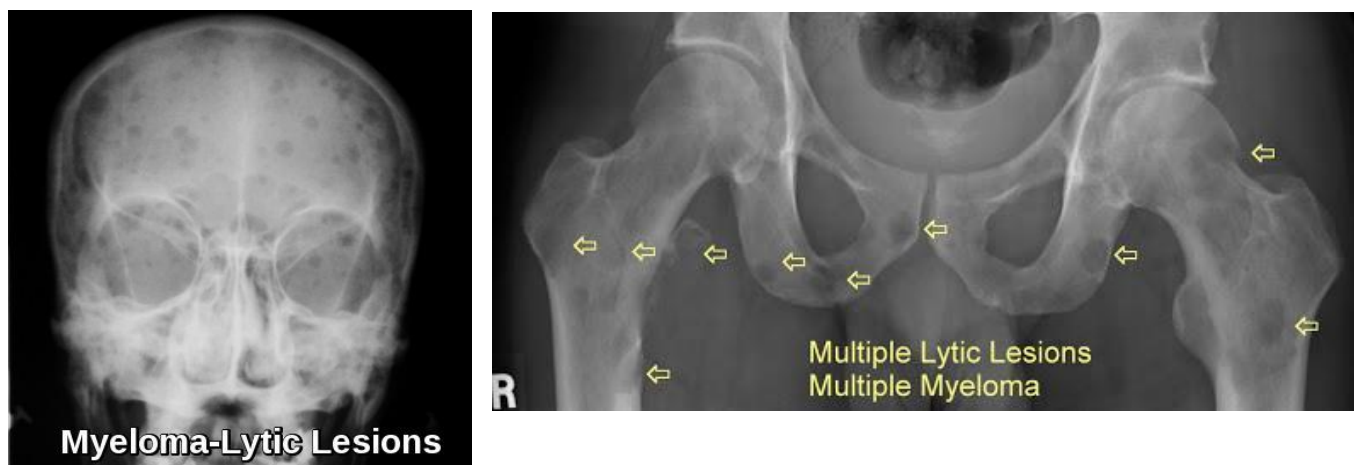
L'atteinte rénale est variable, allant d'une élévation de la créatininémie à une insuffisance rénale sévère. Elle est aggravée par l'hypercalcémie et la déshydratation, et concerne particulièrement les myélomes à chaînes légères. En effet on va observer une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation de chaînes légères d'immunoglobulines. Concrètement cela va entraîner une soif excessive, un besoin d'uriner plus souvent et une déshydratation.

La dégradation des os implique une faiblesse osseuse pouvant aller jusqu'à l'ostéoporose, se caractérisant par la perte de masse osseuse, de densité et la dégradation du tissu osseux.

Les signes osseux sont très fréquents et concernent 80% des cas. Les douleurs osseuses ou rachidiennes sont intenses et rebelles aux antalgiques, des fractures au niveau des vertèbres résultant d'un tassement (dans 65% des cas), des hanches (45%), du thorax et du crâne (40%).

En imagerie, on observe des lésions bien limitées et arrondies formant des géodes ou lacunes dites « à l'emporte-pièce » comme on peut l'observer ci-dessous :





*Radio-imagerie de lésions osseuses*

*Source : google images*

Les infections récurrentes dues à l'hypogammaglobulinémie, comme les infections urinaires (*P. aeruginosa* et entérobactéries), les septicémies et les pneumopathies (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*) sont les principales causes de mortalité du Myélome Multiple.

La compression médullaire ou radiculaire peut entraîner des troubles du système nerveux, y compris des douleurs soudaines et intenses, des engourdissements et sensations de picotements. Les patients peuvent également présenter des faiblesses musculaires, une paralysie, des confusions et des étourdissements.

L'hypercalcémie provoque des torpeurs, déshydratations, une polyurie et des troubles digestifs (nausées et vomissements).

Le syndrome d'hyperviscosité, se compose lui de troubles visuels et auditifs, de céphalées, vertiges, convulsions et signes hémorragiques.

Dans 10% des cas on retrouve une amylose ; ces dépôts tissulaires de fibrilles amyloïdes, dérivés de chaîne légères d'immunoglobulines sont à l'origine de dysfonctions organiques multiples comme des insuffisances cardiaques ou des syndromes glomérulaires. Le diagnostic d'une amylose est histologique, grâce à la coloration rouge Congo.

En revanche, malgré la multitude de signes cliniques divers et variés, on n'observera jamais d'organomégalie chez un sujet atteint de Myélome Multiple ou de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS).

### Diagnostic biologique

#### Hémogramme

Dans le cas d'un Myélome Multiple, l'hémogramme révélera une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative. Elle est assez fréquente dès le diagnostic, car retrouvée dans environ 50% des cas. Cette anémie est multifactorielle et résulte principalement de 3 phénomènes :

- L'insuffisance médullaire due à la prolifération plasmocytaire ;
- La diminution de sécrétion d'érythrocytes ;
- L'apoptose des érythroblastes.

Certaines formes de la maladie présentent un taux élevé d'immunoglobulines qui créent une hémodilution et majore donc cette anémie.

Lors de l'hémogramme on retrouvera des hématies en rouleaux très caractéristiques et causées par l'hyperprotidémie. En revanche la thrombopénie et/ou la leucopénie qui sont le fruit d'une insuffisance médullaire sont décelées à des stades plus avancés de la maladie. C'est pourquoi la numération plaquettaire et leucocytaire est le plus souvent normale.

Enfin, dans moins de 15% des cas, on retrouvera une plasmocytose sanguine (plasmocytes dans le sang). Cela concerne les Myélome Multiple à forte masse tumorale et l'on retrouve alors 1 à 3% de plasmocytes matures ou immatures.

### Myélogramme

Le myélogramme est indispensable au diagnostic, il révélera une plasmocytose médullaire supérieure à 10% tandis que la normale se situe entre 0,1 et 0,3% des cellules médullaires.

On observera des anomalies morphologiques aux niveaux des plasmocytes tumoraux :

- Inconstamment présentes (dans 50% des cas), une morphologie allant du plasmocyte mature d'allure normale au plasmocyte très immature d'allure plasmoblastique ;
- Atypies nucléaires à rechercher : chromatine fine et/ou nucléolée, contours nucléaires irréguliers, noyau plurilobulé, voir même une multinucléarité (2 à 3 noyaux) ;
- Morphologie plasmoblastique, retrouvée dans 10% des cas et associée à un mauvais pronostic, où les plasmocytes tumoraux ont un nucléole visible, une chromatine fine et un rapport Noyau/Cellule supérieur à 0,6 ;
- Atypies cytoplasmiques non spécifiques (cristaux d'immunoglobuline, vacuoles, cytoplasme azurophile).

### Immunophénotypage plasmocytaire

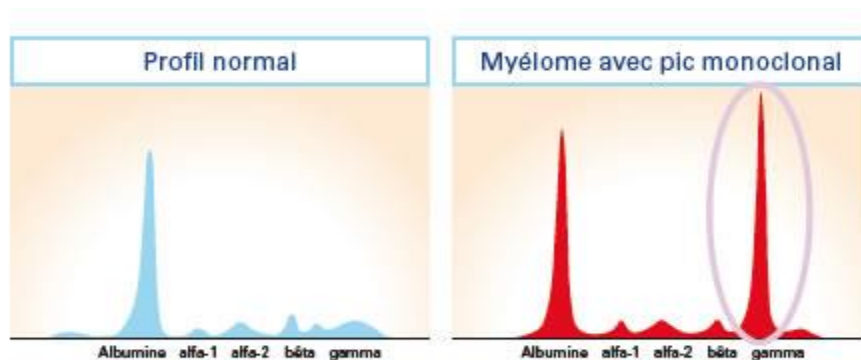
L'immunophénotypage plasmocytaire est rarement réalisé pour établir le diagnostic d'un Myélome Multiple. En revanche on observerait un profil phénotypique hétérogène, avec des points communs avec les plasmocytes normaux comme l'expression du CD38 et du CD138 et des particularités liées au caractère tumoral tel que l'expression du CD19, l'expression aberrante de certains antigènes dont le CD56 dans plus de 70% des cas.

### Anomalies des protéines sériques

L'hyperprotidémie (absente dans le myélome à chaînes légères) et la vitesse de sédimentation globulaire élevée en lien avec la protéine monoclonale sérique. Cette vitesse de sédimentation est généralement supérieure à 50mm la 1<sup>ère</sup> heure voire même supérieure à 100mm, sachant que la hauteur normale de sédimentation chez l'homme est de 15mm et de 20mm chez la femme voire 25mm chez les plus de 65ans.

L'électrophorèse des protéines sériques permet la détection d'un pic monoclonal pointu à base étroite dans la zone des gamma-globulines, des beta-globulines ou plus rarement des alpha2-globulines (discret voire absent dans le myélome à chaînes légères).

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple



### *Immunofixation de protéines sériques*

Source : [https://www.memobio.fr/html/immu/im\\_el\\_gmo.html](https://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html)

L'immuno-électrophorèse (ou immunofixation) des protéines sériques permet de déterminer le typage de la chaîne lourde et de la chaîne légère. On peut alors caractériser la protéine monoclonale : c'est une Immunoglobuline G dans 50% des cas, une Immunoglobuline A dans 20% des cas, une Immunoglobuline D dans 1% des cas. On retrouvera très rarement une immunoglobuline I ou E, laissant possiblement apparaître un pic biclonal. Elle sera à chaîne légère dans 20% des cas.

Le dosage des chaînes légères libres sériques met en lumière le déséquilibre du rapport kappa/lambda ( $2/3 - 1/3$ ). Ce dosage a un intérêt dans le diagnostic et le suivi des myélomes à chaînes légères et des myélomes non sécrétant.

Enfin, le dosage pondéral des immunoglobulines sériques permet de quantifier l'hypogammaglobulinémie polyclonale résiduelle soit la diminution des autres classes d'immunoglobulines. C'est un bon indicateur indirect de myélome à chaîne légère.

### Anomalies des protéines urinaires

Les bandelettes urinaires ne mettent en évidence que l'albuminurie (signe d'un dysfonctionnement rénal : en effet, en temps normal l'albumine n'est pas retrouvée dans les urines), mais ne permettent pas de détecter les anomalies des protéines urinaires. Une protéinurie des 24 heures sera généralement supérieure à 1g/24h et est un élément de diagnostic.

La protéinurie de Bence-Jones correspond aux chaînes légères de l'immunoglobuline monoclonale: la paraprotéine M sécrétée par les plasmocytes tumoraux au niveau de la moelle épinière. C'est un facteur de néphrotoxicité majeur, car ces chaînes légères sont filtrées par le néphron où elles vont finir par s'accumuler. Une immunofixation des protéines urinaires permettra de préciser le type kappa ou lambda des chaînes légères.

### Stades du Myélome Multiple et pronostics

La stadification permet de déterminer l'étendue du cancer. Pour cela, on utilise les informations révélées par les examens pour savoir quelle est la taille de la tumeur, si le cancer s'est propagé et où. Et en fonction du stade, on pourra établir un pronostic.

Lors du diagnostic, le Myélome Multiple est habituellement généralisé, en raison de l'apparition tardive de symptômes.

On utilise 2 systèmes différents pour définir le stade d'un Myélome Multiple :

- La classification historique de Durie et Salmon ;
- L'indice pronostique international (*International Staging System*).

### Classification pronostique de Durie et Salmon

Bien que cette classification ne soit quasiment plus utilisée au profit de la deuxième, elle permet de sous classer chaque stade en fonction du taux de créatinine dans le sang, ce qui donne une idée sur la qualité de fonctionnement du rein :

- Si la fonction rénale est préservée, ce qui se traduit par une créatinémie inférieure à 20mg/l ou 180 $\mu$ mol/l, on considèrera le cancer en sous-stade A.
- En revanche si le patient présente une insuffisance rénale avec une créatinémie supérieure ou égale cette fois-ci à 20mg/L ou 180 $\mu$ mol/L, le cancer sera en sous-stade B.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Stade	Critères
1 : faible masse tumorale	Présence de tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcémie normal</li> <li>• Protéinurie de Bence Jones &lt; 4g/ 24h</li> <li>• Protéine monoclonale à taux faible (IgG &lt; 50g/l et IgA &lt; 30g/l)</li> <li>• Hémoglobine &gt; 100g/l</li> <li>• Absence de lésions osseuses (ou lésion unique)</li> </ul>
2 : masse tumorale intermédiaire	Ni stade 1 ni stade 3
3 : forte masse tumorale	Présence d'au minima 1 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie ( &gt; 120 mg/l ou 3mmol/l )</li> <li>• Protéinurie de Bence-Jones &gt; 12g/24h</li> <li>• Protéine monoclonale à taux élevée (IgG &gt; 70g/l et IgA &gt;50 g/l)</li> <li>• Hémoglobine &lt; 85g/l</li> <li>• Lésions osseuses multiples</li> </ul>

### Indice pronostique international (*International Staging System*)

Cette classification est la plus utilisée et la plus simple d'utilisation. Elle se base sur deux paramètres biologiques (la  $\beta$ 2-microglobuline sérique et l'albuminémie) et sépare les patients entre groupes également, mais cette fois sans sous-groupe basé sur la fonction rénale.

Stade	Critères	Survie médiane
1	$\beta$ 2-microglobuline sérique < 3,5 mg/l Albuminémie > 35g/l	62 mois
2	Ni stade 1 ni stade 3	44 mois
3	$\beta$ 2-microglobuline sérique > 5,5 mg/l	29 mois

La  $\beta$ 2-microglobuline sérique est le reflet de la masse tumorale car elle est exprimée à la surface des plasmocytes malins et relarguée dans le sérum. Elle a une élimination rénale, donc son taux sérique est augmenté en cas d'insuffisance rénale. C'est donc un marqueur pronostique puissant.

L'albuminémie est une conséquence du syndrome inflammatoire qui produit des interleukines 6 (IL-6) et de l'insuffisance rénale. Une hypoalbuminémie (taux < 35 g/l) est un facteur de mauvais pronostic.

Une nouvelle version de cette classification (l'ISS révisité) prend en compte l'augmentation des LDH et la présence d'anomalies cytogénétiques comme la délétion 17p et classe le cancer en stade 3.

### Cytogénétique

Bien que l'on retrouve des anomalies cytogénétiques dans 90% des myélomes multiples, elles ne sont pas spécifiques de ces derniers.

En raison du faible index mitotique des plasmocytes, il y a une difficulté à obtenir des cellules en métaphases ce qui explique les échecs fréquents lors du caryotypage. Ce dernier révèle une hyperdiploïdie (de 48 à 75 chromosomes) avec des anomalies précoces dans 55% des cas. Malgré une trisomie des chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21, le pronostic reste plutôt favorable.

Les anomalies de la région 14q32 qui représentent 40% des cas et l'anomalie du chromosome 13 qui atteint 50% des cas environ sont les deux cas majeurs en cytogénétique dans le Myélome Multiple.

### *Anomalies de la région 14q32*

Ces anomalies se situent sur le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), elles sont généralement retrouvées au sein d'un caryotype non-hyperdiploïde. Elles entraînent la dérégulation de gènes par le biais de nombreuses translocations, factorisant majoritairement un mauvais pronostic.



### *Anomalie du chromosome 13*

Cette anomalie précoce est une monosomie 13 ou une délétion 13q14. Elle occasionne la perte du gène RB1, suppresseur de tumeur. Son mauvais pronostic est principalement lié à son association significative avec des anomalies liées à la progression de la maladie comme la délétion 17p13. Cette dernière occasionne la perte d'un allèle de TP53 qui est un gène suppresseur de tumeur.

### **Biologie Moléculaire**

On observera des mutations activatrices (KRAS, NRAS) et précoces susceptibles de participer à la transformation des gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS).

En phase terminale de la maladie on retrouvera des mutations inactivatrices de TP53 en 17p13 en association avec la délétion 17p.

### **Autres facteurs pronostiques**

Ces facteurs regroupent les symptômes cliniques comme l'âge, les comorbidités et le statut de performance (OMS) mais aussi les données biologiques expliquées au préalable.

Ainsi, la créatinémie et la clairance de la créatinine traduiront une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire inférieur à 90 ml/min), le taux de lactate déshydrogénase (supérieur à 245 UI/l) sera le reflet de la masse tumorale (taux élevé = masse tumorale importante) et l'hypercalcémie (supérieure 2,6 mmol/l) la conséquence de la résorption osseuse.

On utilisera également les données de l'hémogramme citées précédemment ; la morphologie plasmoblastique et l'anémie seront notamment prises en compte.

### Variants cliniques du Myélome Multiple

#### Myélome asymptomatique

Ce myélome latent et indolent aussi appelé *smoldering myeloma* en anglais, n'engendre aucun symptôme. Il se situe entre la gammopathie monoclonale d'origine indéterminée (MGUS) et le Myélome Multiple actif. Le Myélome indolent concerne 8% des patients atteints du myélome au diagnostic et plus de 50% d'entre eux évolueront vers une forme symptomatique dans les 5ans.

Les patients atteints présentent au moins une des caractéristiques suivantes :

- Les plasmocytes médullaires représentent moins de 10% de la population médullaire ;
- Le taux de paraprotéine M est supérieur à 30g/l de sang.

En revanche on ne retrouve pas de critères CRAB ou d'autres symptômes liés au myélome.

Trois catégories de risques sont définies chez ces patients et son évaluées tous les 3 à 6 mois. Seuls les patients présentant un risque très élevé d'évolution en Myélome Multiple pourront bénéficier d'un traitement.

#### Myélome non sécrétant

C'est une forme rare de la Maladie de Kahler qui concerne moins de 3% des cas. Les cellules myélomateuses présentent dans la moelle osseuse ne libèrent pas de paraprotéine M dans le sang et les urines, ce qui explique qu'on ne les détecte pas par électrophorèse. En revanche, les radiographies révèlent des lésions ostéolytiques.

#### Leucémie à plasmocytes

Elles apparaissent dès le diagnostic ou au cours de l'évolution et représentent 2 à 5% des cas de Myélomes Multiples. On retrouve une pancytopenie proche d'une leucémie aiguë, une perte de l'expression du CD56 et une augmentation de la fréquence des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic. Elle se définit biologiquement par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/l soit 20% des leucocytes.

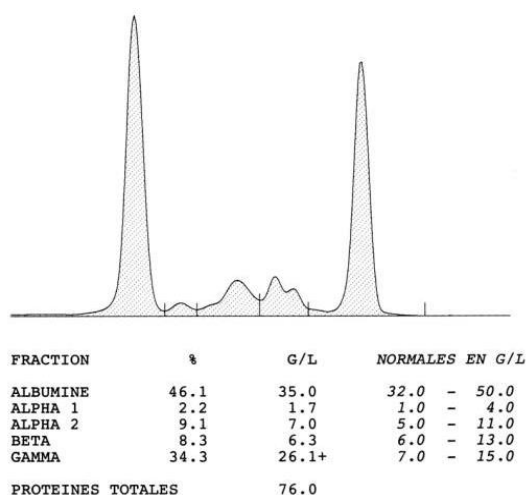
C'est une maladie très agressive avec une forte résistance aux traitements, engageant un pronostic très défavorable.

## Gammopathies monoclonales

### Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique se fait par électrophorèse des protéines sériques (EPS) et immunofixation.

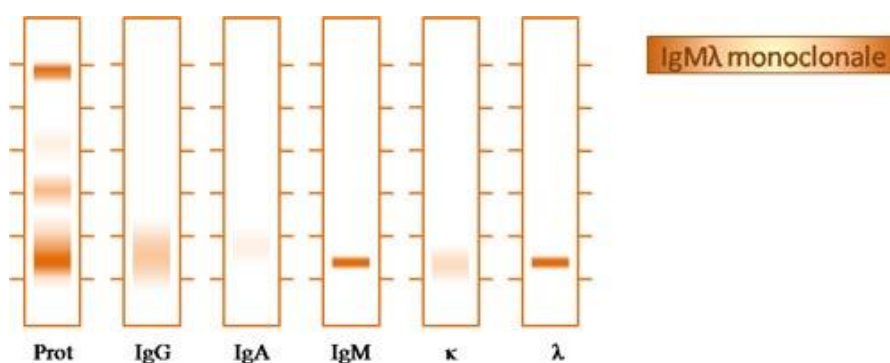
L'électrophorèse permet de mettre en évidence un pic pointu à base étroite (Cf schéma ci-dessous), migrant dans la région des gammaglobulines ou parfois au niveau des bêtaglobulines (pics IgA et/ou IgM très prononcés). Elle permet la quantification de l'immunoglobuline monoclonale par intégration du pic.



### Immunofixation de protéines sériques

Source : [https://www.memobio.fr/html/immu/im\\_el\\_gmo.html](https://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html)

L'immunofixation permet de caractériser le type de chaîne (lourde ou légère) de cette immunoglobuline monoclonale. Dans l'exemple ci-dessous on détecte une Immunoglobuline monoclonale à chaîne légère lambda.



### Immunofixation de protéines sériques (bis)

Source : [https://www.memobio.fr/html/immu/im\\_el\\_gmo.html](https://www.memobio.fr/html/immu/im_el_gmo.html)

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

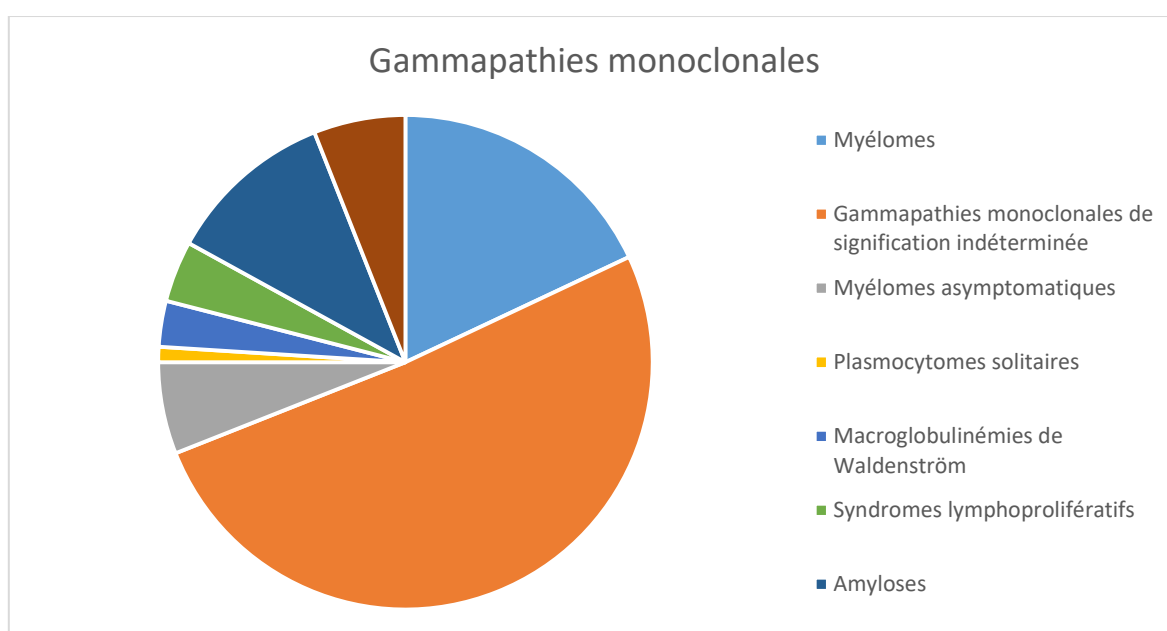
On effectuera systématiquement une recherche de la chaîne légère dans les urines afin de détecter une protéinurie de Bence-Jones.

### Etiologies

Les gammopathies monoclonales sont à plus de 50% de signification indéterminée, le reste des cas sont associées à une hémopathie lymphoïde telle que des tumeurs plasmocytaires (myélome, amylose) et autres lymphoproliférations malignes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique et lymphome non hodgkinien).

Il existe également des gammopathies monoclonales d'accompagnement, retrouvées lors d'infections de maladies auto-immunes, de syndrome de Schnitzler, d'hépatopathies, de déficits immunitaires, de tumeurs solides, d'hémopathies malignes non lymphoïdes, etc.

Les proportions des différents cas sont représentées sur le schéma ci-dessous :



*Diagramme des différentes gammopathies monoclonales*

*Source : Hématologie, N. Duployez, ed. De Boeck Supérieur, Juin 2020*

### Conduite à tenir

On distingue trois situations de diagnostic : un pic monoclonal, un pic au niveau de l'immunoglobuline M et un pic au niveau de l'immunoglobuline G ou A.

Devant un pic monoclonal associé à une cause évidente on soupçonnera une maladie lymphoïde symptomatique telle qu'un myélome ou une maladie de Waldenström. Une exploration et une prise en charge spécifique sera nécessaire. Pour ce qui est des gammopathies d'accompagnement, le traitement se limitera à la maladie causale.

En absence de cause évidente et devant un pic au niveau de l'immunoglobuline M, et en absence de cause évidente, on recherchera la présence d'un clone plasmocytaire dans la moelle osseuse ou dans la rate et les ganglions. Il faudra alors identifier un syndrome lymphoprolifératif B, ou une maladie de Waldenström.

En cas de pic à l'immunoglobuline A ou G et en absence de causes évidentes on doit rechercher un Myélome Multiple. On observera la présence d'un clone plasmocytaire dans la moelle osseuse.

### Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Aussi appelée MGUS, c'est une gammopathie monoclonale isolée sans que puisse être retenu le diagnostic d'un Myélome Multiple, d'une maladie de Waldenström ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif B.

### Epidémiologie

La prévalence est de 3% après 50 ans, supérieure à 5% après 70 ans et supérieure à 7% après 85 ans dans la population caucasienne. L'âge médian de découverte est de 72 ans et le sex ratio est en défaveur des hommes (1,5), traduisant une prédominance masculine.

### Diagnostic

Le diagnostic de MGUS se base sur 3 critères principaux :

- La protéine monoclonale sérique doit être inférieure à 30 g/l et la protéine monoclonale urinaire inférieure à 500 mg/24h ;
- Une plasmocytose médullaire inférieure à 10% ;
- L'absence des critères CRAB (diagnostiquant un Myélome Multiple) ou d'autres symptômes en faveur d'une prolifération B maligne (anémie, hyperviscosité, adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie).

C'est une maladie complètement asymptomatique qui présente un risque de progression vers une hémopathie lymphoïde B. L'absence de syndrome tumoral, de signes osseux ou bien d'anémie, d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale en rapport avec la dysglobulinémie, impose une surveillance stricte de la maladie. Néanmoins son évolution n'est pas systématique.

L'isotypage du pic monoclonal des MGUS révèle une immunoglobuline G dans 70% des cas, immunoglobuline M dans 15% des cas et une immunoglobuline A dans 12% des cas.

### Biologie

L'électrophorèse des protéines sériques et leur immunofixation présentera une immunoglobuline monoclonale inférieure à 30 g/l. La protéinurie de Bence-Jones sera absente ou modérée et donc inférieure à 300 mg/24h.

Si le myélogramme est réalisé on observera une plasmocytose inférieure à 10% avec des plasmocytes non dystrophiques et absence d'infiltration lymphoplasmocytaire.

L'immunophénotypage des plasmocytes médullaires mets en évidence une population monoclonale de phénotype aberrant (CD19- / CD56+ ou -) associé à une population polyclonale (CD19+ / CD56 -).

### Anomalies des MGUS

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires des MGUS non Immunoglobuline M sont semblables à celles observées dans le myélome mais à plus petite fréquence. On retrouve alors des hyperdiploïdie, des anomalies 14q32, des monosomies 13 et délétions 13q. Les mutations activatrices de KRAS et NRAS sont beaucoup moins fréquentes que dans le myélome (environ 5%). En revanche la présence de ces anomalies ne constitue en rien un signe de cancérisation obligatoire.

Les anomalies moléculaires des MGUS à immunoglobuline M sont des mutations L265P de MYD88 retrouvée dans 50% des cas et associées à un risque de progression plus important vers une maladie symptomatique.

### Evolution et surveillance

Le risque d'évolution d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée en Myélome Multiple est de 1% par an. Il persiste indéfiniment, même après 30 ans et permet de considérer les MGUS comme des affections « pré-néoplasiques ».

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé différencie deux entités de MGUS aux profils évolutifs distincts. Les MGUS à Immunoglobulines A ou G ont un risque d'évolution en Myélome Multiple (Risque Relatif multiplié par 25 par rapport à la population générale), en plasmocytome (RR multiplié par 8,5) ou en amylose AL (RR multiplié par 8,4). Les MGUS à Immunoglobulines M ont un risque d'évolution en maladie de Waldenström (Risque Relatif multiplié par 46 par rapport à la population générale) ou en une autre lymphoprolifération maligne (RR multiplié par 2,4).

Les facteurs pronostiques d'évolution de la maladie sont principalement le taux du pic monoclonal et l'isotype de la chaîne lourde :

- Pour un pic monoclonal de 15 g/l le risque de progression est multiplié par 2 et pour un taux de 25 g/l le risque de progression est multiplié par 5 par rapport à un pic inférieur à 5 g/l.
- Le risque de progression est plus important pour les MGUS à Immunoglobuline M ou A par rapport à ceux à Immunoglobuline G.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

D'autres paramètres comme l'infiltration médullaire, le ratio kappa/lambda, la baisse du taux d'immunoglobulines normales, la protéinurie de Bence-Jones permettent d'évaluer l'évolution de la maladie. On s'aidera également des anomalies immunophénotypiques, cytogénétiques et molécules (notamment RAS et MYD88) comme facteurs pronostics de cette évolution.

La surveillance des gammopathies monoclonale d'origine indéterminée se fait une à deux fois par an, et ce à vie. Elle se compose d'un examen clinique avec évaluation de l'état général, de la présence de douleurs osseuses ou non, et d'un syndrome tumoral recherché notamment par palpation des aires ganglionnaires, du foie et de la rate.

On effectuera également une numération de la formule sanguine, ainsi qu'un hémogramme avec dosage de la calcémie et de la créatinémie. Une électrophorèse des protéines sériques avec quantification du pic est également réalisée. Une électrophorèse des protéines urinaires est indiquée si la protéinurie des 24 heures est significative.



### Traitements

Les traitements du Myélome Multiple en association ou non sont choisis en fonction du patient. L'équipe soignante se basera sur l'âge et l'état de santé général du patient, mais aussi sur les symptômes et les différentes complications de la maladie. Le type de Myélome Multiple, son stade et les risques seront également pris en compte, sachant que seules les formes symptomatiques seront traitées.

Le Myélome Multiple étant une pathologie incurable avec une durée de survie allant de moins de 6 mois à plus de 10 ans (avec une médiane de 3 à 4 ans), le but du traitement est donc de réduire les symptômes, de freiner la progression et d'arriver à une rémission de la maladie afin d'optimiser la qualité de vie. La rémission consiste, dans le cas du Myélome Multiple, à la disparition des symptômes et des signes de la maladie.

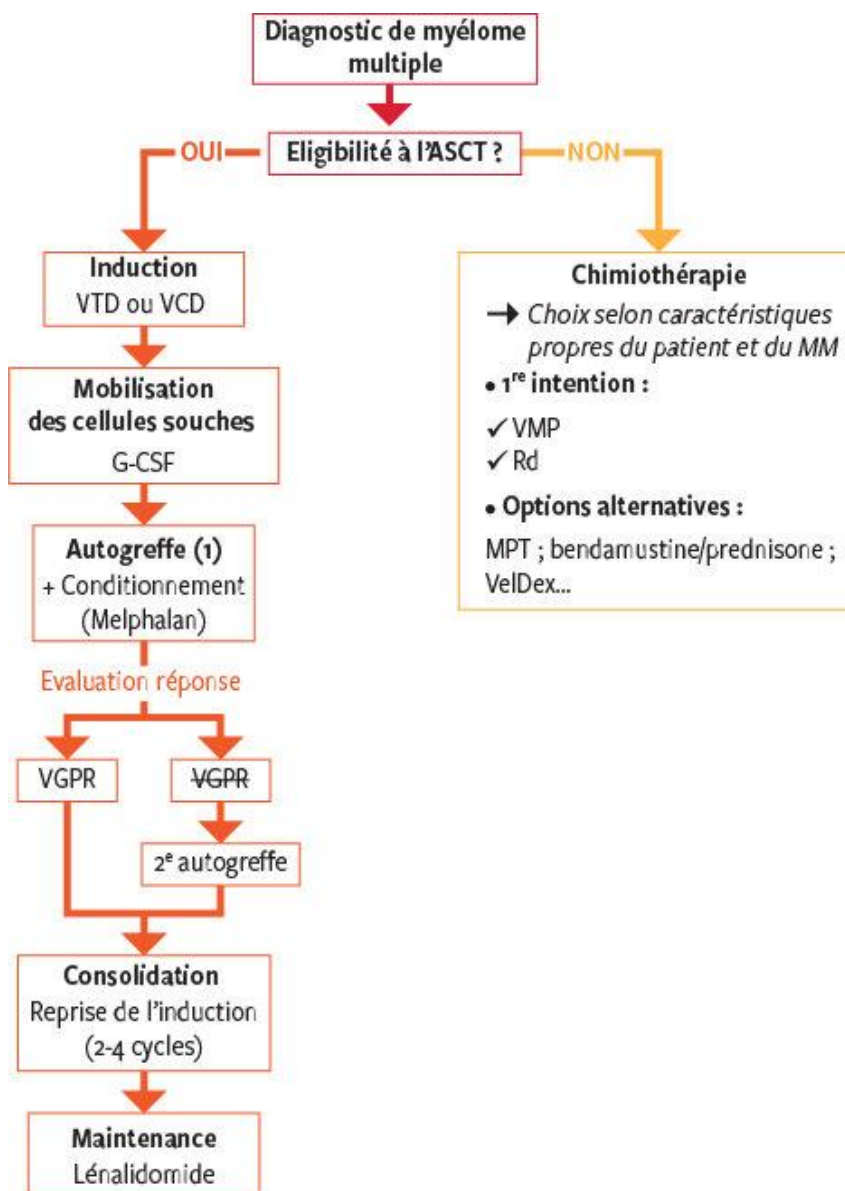
Le traitement se compose de chimiothérapies classiques, de thérapies ciblées ou d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les chimiothérapies et les thérapies ciblées sont des traitements généraux ou systémiques qui circulent dans l'ensemble du corps, cela permet d'atteindre les cellules cancéreuses peu importe leurs localisations.

On distingue deux populations de patients, lors du choix d'une stratégie thérapeutique, en fonction de l'âge. En effet la limite de 65 ans est retenue dans les recommandations de bonnes pratiques. L'autogreffe de cellules souches fait partie du traitement de référence en association aux traitements médicamenteux pour les patients de moins de 65 ans. Au-delà, on estime que le patient ne pourra pas supporter cette autogreffe et se verra uniquement administrer les traitements médicamenteux.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

### Schéma thérapeutique

Le protocole de traitement du Myélome Multiple est une association de molécules qui comporte généralement des agents alkylants, des agents immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome, des anticorps monoclonaux et des corticoïdes. Il suit le schéma décisionnel suivant :



Arbre décisionnel de traitement

Source : <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-615/Nouveautes-dans-la-prise-en-charge-du-myelome>

**ASCT** : autogreffe de cellules souches

**VTD** : bortézomib-thalidomide-dexaméthasone

**VCD** : bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone

**G-CSF** : granulocyte-colony stimulating factor

**VGPR** : très bonne réponse partielle

**VMP** : bortézomib-melphalan-prednisone

**Rd** : lénalinomide-dexaméthasone

L'évaluation initiale permet de déterminer la stratégie thérapeutique ainsi que le pronostic et les risques associés.

Le traitement de référence pour les patients de plus de 65ans associe donc un agent alkylant, un corticoïde et un agent immunomodulateur. Il est administré selon des cycles allant de 3 à 6 semaines pouvant durer entre 12 et 18 mois jusqu'à obtention d'une réponse maximale au traitement. Le traitement complémentaire se compose de bendamustine en cas de neuropathie.

Les patients de 65 ans et plus auront un court traitement d'induction de 3 à 4 cycles associant un corticoïde à un agent immunomodulateur avant de subir une ponction de cellules souches hématopoïétiques. Suivra l'administration d'un alkylant en intraveineuse à forte dose puis la greffe des cellules prélevées pour une durée totale de 6 mois environ.

En cas de manifestations osseuses cliniques, et/ou d'hypercalcémie on administrera des biphosphonates. Contre l'anémie on effectuera des injections d'érythropoïétine (EPO) et contre les douleurs on prescrira des antalgiques aux patients.

En cas de rechute de la maladie, le traitement consiste principalement à associé des agents immunomodulateurs entre eux et en plus des médicaments classiques.

### Evolution sous traitement

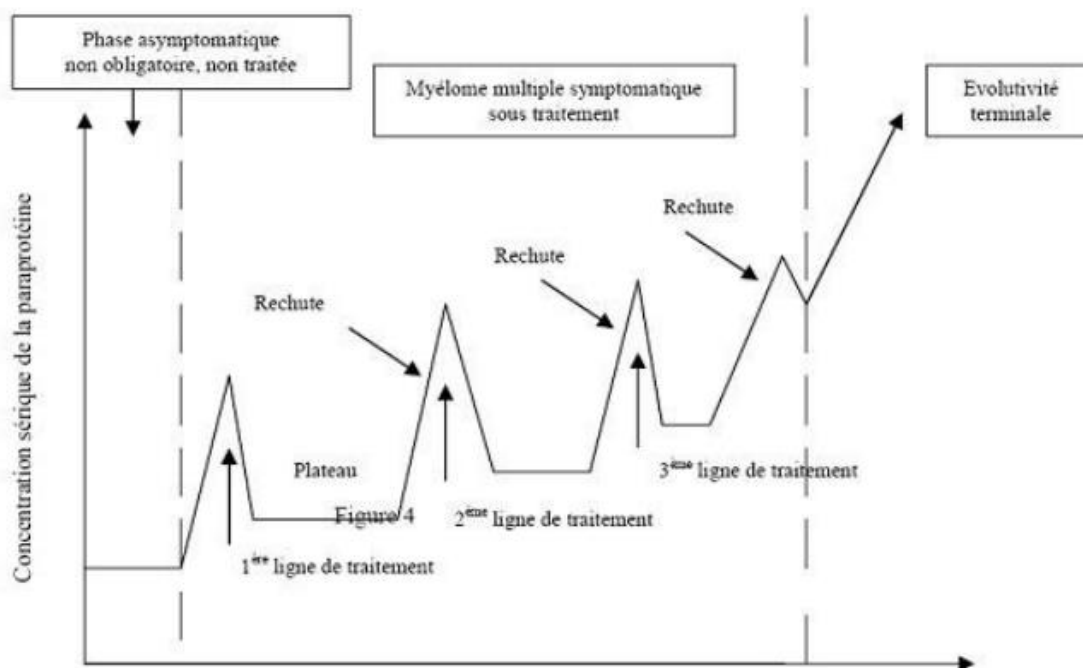
L'évolution du Myélome Multiple symptomatique n'est évaluée que sous traitement. L'évaluation de la réponse thérapeutique est basée sur la disparition des signes cliniques et la réduction des anomalies biologiques, en particulier du taux de la protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (critère usuel de réponse). La réponse complète se définit par la normalisation de la moelle osseuse et la disparition du composant monoclonal en immunofixation.

Les patients répondeurs atteignent une phase plateau indolente de la maladie à différents niveaux de masse tumorale, pendant laquelle la poursuite de la chimiothérapie par les alkylants est inutile, voire préjudiciable. En effet, cela pourrait entraîner un accroissement du risque de syndrome myélodysplasique secondaire.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

La phase plateau correspond à une diminution de l'activité de prolifération de la tumeur. Sa durée varie de douze à trente mois en moyenne et est toujours suivie d'une rechute, qui justifie la reprise de la chimiothérapie. Une à quatre rechutes environ sépareront le diagnostic du décès avec, à chaque reprise évolutive, des réponses plus rares (chimiorésistances) et plus courtes, mais aussi la dégradation de l'état osseux et la multiplication des complications.

La figure ci-dessous illustre le schéma d'évolution classique du Myélome Multiple :



*Schéma d'évolution du Myélome Multiple*

Source : [http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_166/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_166/site/html/cours.pdf)

La phase asymptomatique correspond aux gammopathies monoclonales d'origines indéterminées. Puis on observe une augmentation de la concentration en paraprotéine M, qui coïncide avec l'apparition des signes cliniques et de la maladie de Kahler. Cette période peut durer quelques jours à une dizaine d'années avant le décès du patient atteint.

## Médicaments

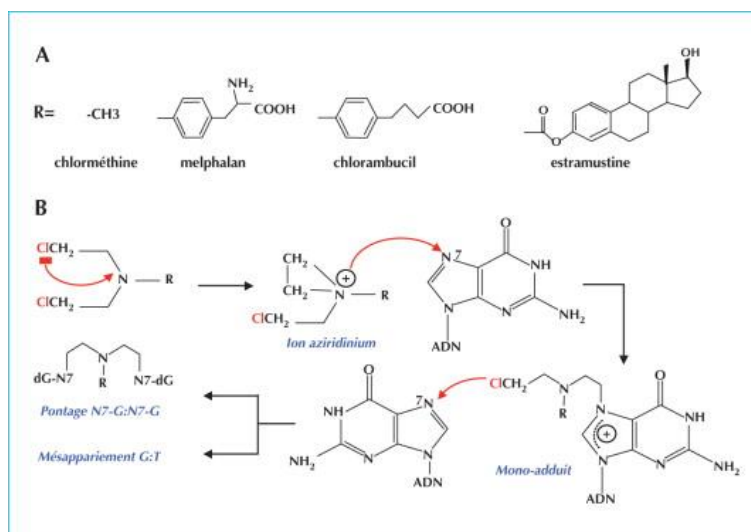
### Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants possèdent un groupement chimique qui leur permet de former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. La plupart des alkylants utilisés en thérapeutique possèdent deux groupements alkyls pouvant lier deux nucléotides adjacents, on dit qu'ils sont bifonctionnels.

La première étape métabolique est la formation d'un ion carbonium, cet atome de carbone ne comprend que 6 électrons dans sa couche externe. Cet ion est très réactif et réagit instantanément avec tout donneur d'électron dans son environnement proche, comme un groupement amine, -OH ou SH contenu par les agents alkylants.

La principale cible moléculaire de cette alkylation est l'azote N7 de la Guanine mais les azotes N1 et N3 de l'Adénine ainsi que l'azote N3 de la cytosine peuvent être concernés.

Le principe de ces agents bifonctionnels est de former des ponts intra- ou intercaténaux interagissant avec un nucléotide différent pour chaque groupements alkyls. Ces ponts empêcheront toutes transcriptions et/ou réplifications de l'ADN. L'alkylation en N7 de la Guanine conduit également à son excision et donc à la rupture des chaînes d'ADN. Lorsque la cellule voudra réparer son ADN la paire Guanine-Cytosine sera remplacée par une paire Adénosine-Thymine, ce qui engendrera une mutation délétère.



### Mécanisme d'action des agents alkylants

Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115305518>

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Cette alkylation a lieu au moment de la réplication, plus précisément en phase S, lorsque les deux brins d'ADN sont séparés et qu'ils exposent ainsi les nucléotides d'intérêts. Ainsi le blocage de la mitose en phase G<sub>2</sub> conduit à la mort cellulaire.

Un agent bifonctionnel étant capable de réagir avec deux nucléotides, il formera des ponts intra ou inter-caténaires, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. De plus l'alkylation en N7 de la guanine conduit à son excision, et ainsi à la rupture de la chaîne ADN. En cas de réparation de la guanine excisée, la paire guanine-cytosine peut être remplacée par la paire adénosine-thymine (mutation).

L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G<sub>2</sub> conduit à la mort de la cellule.

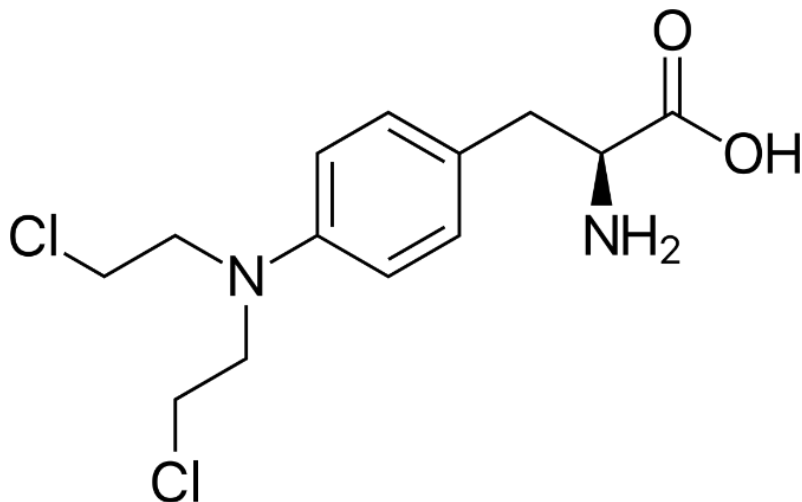
Tous les agents alkylants sont myelosuppresseurs et provoquent des troubles gastro-intestinaux tels que des diarrhées, nausées, vomissements. Après un usage prolongé, on observera également des troubles de la gamétogénèse et une stérilité permanente chez l'homme, ainsi qu'un risque accru de leucémie aiguë non-lymphoblastique.

Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont les moutardes à l'azote et notamment le melphalan dans le traitement du Myélome Multiple, les cyclophosphamides, les nitroso-urées et les cisplatines.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

### *Les moutardes à l'azote*

Historiquement les moutardes à l'azote étaient utilisées durant la Première Guerre Mondiale sous forme de gaz moutarde, d'où leur nom.



*Melphalan*

*Source : google images*

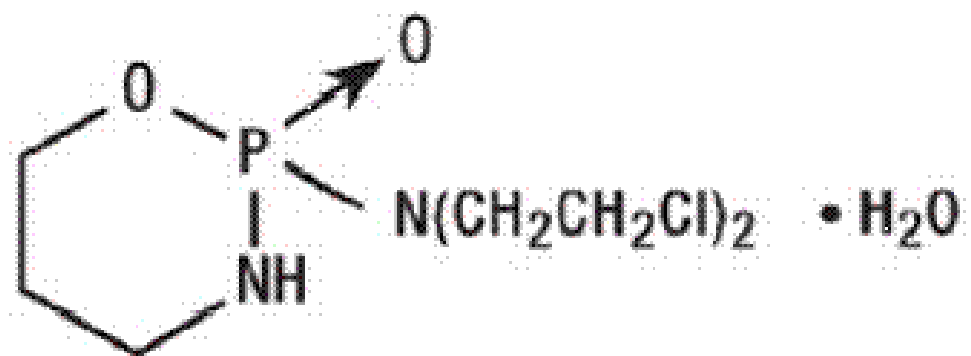
Elles ont pour formule de base : R-N-bis-(2chloroethyl). Ces deux chaînes latérales 2-chloroethyl sont cyclisée et libèrent un ion chlorure dans l'organisme. Un dérivé éthylène-ammonium se forme et a la particularité d'être hautement réactif avec l'ADN ou d'autres molécules.

Selon les cas, il peut être administré par Voie Orale à faible dose et en association avec d'autres molécules ou par Voie Intraveineuse à forte dose et avant l'autogreffe de cellules souches.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

### *Les cyclophosphamides*

Les cyclophosphamides sont inactifs et doivent être métabolisés par le cytochrome P450 hépatiques pour donner deux métabolites distinct : la moutarde phosphoramidée qui est l'agent alkylant et l'acroléine qui responsable des cystites hémorragiques qui compliquent le traitement par cyclophosphamides.



*Cytoxan*

Source : google images

Malgré cet effet indésirable, ils restent le plus couramment utilisés parmi les produits alkylants. En effet, il peut être prévenu en augmentant la diurèse et l'administration de mesna qui antagonise les effets de l'acroléine.

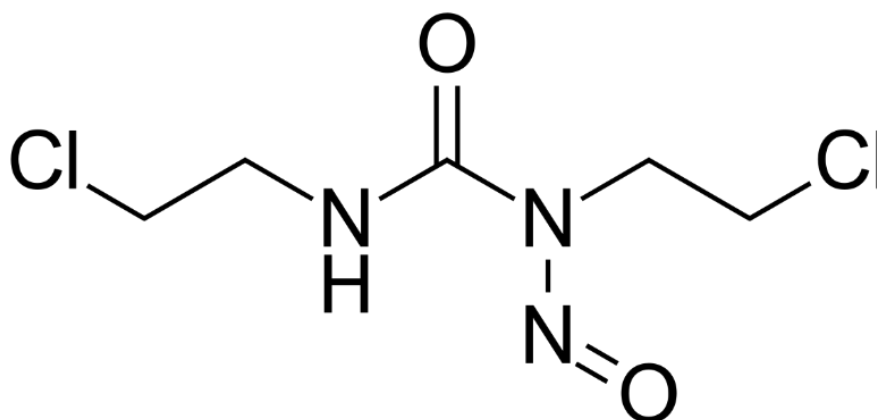
Administrés par voie orale ou parentérale, les principaux effets indésirables seront l'apparition de cystite hémorragique, de nausées et vomissements ou encore d'une myélosuppression.



### *Les nitroso-urées*

Les nitroso-urées sont des agents alkylants actifs sur un grand nombre de tumeurs. Ils sont spontanément dégradés dans l'organisme de manière non-enzymatique afin de former des dérivés alkylants principalement, ainsi que d'autres métabolites tel que les isocyanates organiques. Ces derniers sont capables d'interagir avec les protéines et peuvent donc inactiver les enzymes de réparation de l'ADN.

La lomustine fait partie de cette classe et grâce à sa grande liposolubilité elle peut passer la barrière hémato-encéphalique. Cela lui permettra d'agir ainsi sur les tumeurs cérébrales et méningées. La carmustine, moins liposoluble est utilisée dans le traitement du Myélome Multiple.



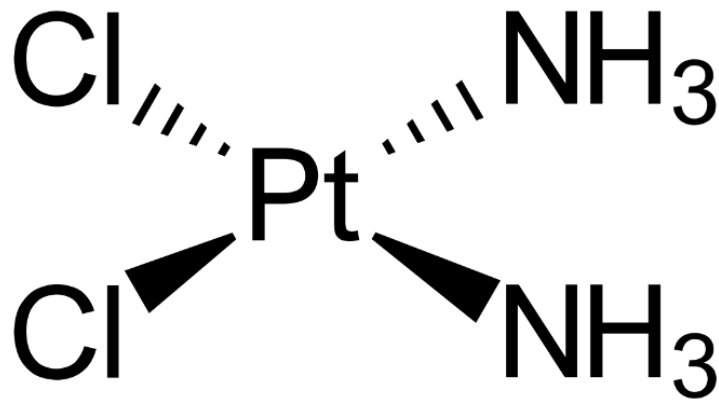
*Carmustine*

*Source : google images*

Néanmoins, comme certains agents alkylants, les nitroso-urées présentent une myélotoxicité importante. Cette toxicité est cumulative et retardée de 3 à 6 semaines environ après les premières prises.

*Le cisplatine*

Le cisplatine a un mécanisme d'action similaire aux moutardes azotées et provoque donc des ponts intercaténaux entre les résidus des Guanines adjacentes de l'ADN.



*Cisplatine*

*Source : google images*

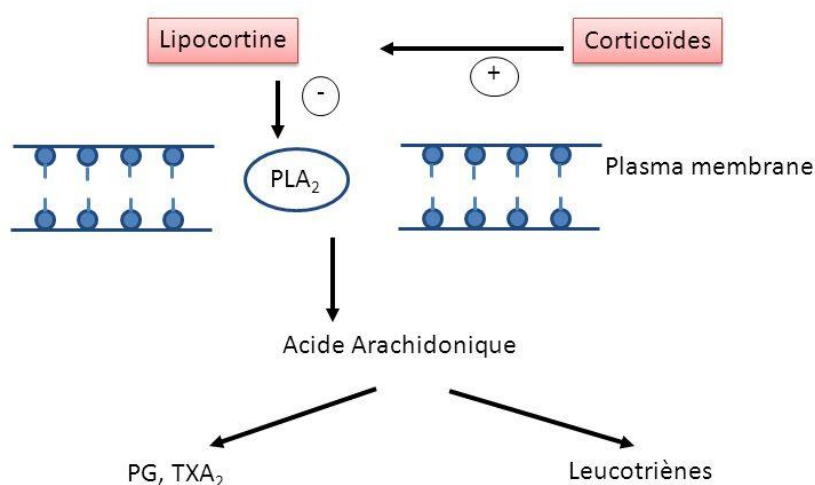
Son administration se fait par voie IV lente et il se lie très fortement aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie est biphasique avec une deuxième phase pouvant durer plusieurs jours. Après 3 heures il est concentré dans les reins. Au bout de 40 heures on le retrouve dans le foie et l'intestin, ce qui témoigne de sa double élimination rénale et digestive.

Cette élimination explique sa sévère néphrotoxicité qui nécessite des mesures d'hyperhydratation et une diurèse forcée. Il est peu myélosuppresseur mais provoque des vomissements qui peuvent être antagonisés par un inhibiteur sérotoninergique 5HT-3 comme l'ondansétron.

### Les Corticoïdes

La dexaméthasone et la prednisone sont des stéroïdes cortico-surrénaux synthétiques. Les stéroïdes cortico-surrénaux, également connus sous les termes glucocorticostéroïdes ou corticostéroïdes, sont secrétés par les glandes surrénales. Ces glandes secrètent des hormones et des stéroïdes. Les stéroïdes exercent une influence sur de nombreuses actions du fonctionnement du corps. Ils sont impliqués dans la régulation des hydrates de carbone, des protéines et des graisses. Ils jouent un rôle inhibiteur sur les réponses inflammatoires, allergiques et immunitaires normales. Ce qui explique en partie la prescription de corticostéroïdes dans le traitement de l'inflammation du Myélome Multiple.

Les stéroïdes augmentent la capacité des agents chimiothérapeutiques et immunomodulateurs à détruire les cellules myélomateuses en déclenchant leur apoptose d'où son utilisation en association avec la vincristine, la doxorubicine ou le thalidomide. Administrée à haute dose, la dexaméthasone est l'agent unique le plus actif dans le traitement du Myélome Multiple.



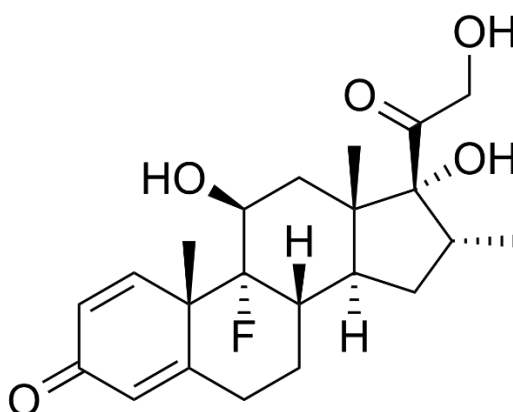
*Mécanisme d'action des corticoïdes*

*Source : Ferguson In : Adams, 1995*

### *La dexaméthasone*

La dexaméthasone est utilisée sous forme d'injections ou de comprimés dans le traitement du Myélome Multiple. Elle réduit donc les inflammations et les tuméfactions en arrêtant les leucocytes et des cytokines qui combattent normalement les infections.

Ces actions anti-inflammatoires permettent de freiner les tuméfactions autour des tumeurs et en particuliers au niveau des os, ce qui est très utile contre les lésions osseuses du Myélome Multiple. Elle aura un intérêt également contre l'anémie et les thrombocytopénies du Myélome Multiple en altérant les réponses du système immunitaire.



*Dexaméthasone*

*Source : google images*

En traitement de première intention la dexaméthasone est administrée seule ou en combinaison avec le lenalidomide (Revlimid®), le bortézomib (Velcade®) ou le thalidomide (Thalidomid®). Le schéma posologique classique comprend des cycles de quatre jours d'affilés de traitement à une dose de 40mg puis une phase de repos. La prednisone est administrée un jour sur deux à une dose de 50mg en première intention. La dexaméthasone est également utilisée dans le traitement des rechutes aux mêmes posologies.

Les dosages peuvent être réduits ou augmentés et il en est de même pour les jours de traitements, en fonction de l'état du patient et de sa réponse au traitement.

Un des effets secondaires majeurs des stéroïdes est qu'ils masquent les signes d'une infection. En effet, en bloquant l'accès au site d'infection aux leucocytes, ils aggravent potentiellement l'infection et font paradoxalement augmenter le taux de leucocytes circulant dans le sang. Ainsi, comme tous les médicaments immunosuppresseurs, la dexaméthasone rend les patients sensibles aux infections (virales, bactériennes ou fongiques).

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

On n'administrera donc pas de dexaméthasone aux personnes ayant une infection déclarée et ces patients éviteront de se faire vacciner.

A hautes doses la dexaméthasone favorise la rétention de sodium ainsi que l'élimination de potassium et de calcium. Cela a pour conséquence d'augmenter la pression sanguine et la rétention hydrique. On observera alors des œdèmes et des tuméfactions au niveau des jambes ainsi que des troubles cardiaques comme de l'hypertension par exemple.

Des précautions d'emploi sont nécessaires chez les patients diabétiques car la dexaméthasone peut modifier la métabolisation des hydrates de carbone lors de la gluconogénèse et provoquer une hausse de la glycémie. Concernant les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux, de diverticulites ou de rectocolites hémorragiques, la dexaméthasone augmente le risque de perforation du tractus gastro-intestinal et doit donc être administrée avec précautions.

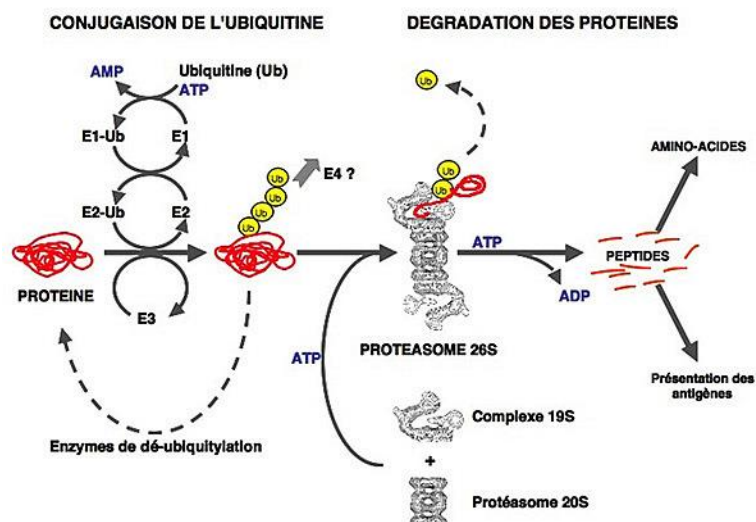
En réduisant l'absorption du calcium et en augmentant son élimination la dexaméthasone favorise les troubles squelettiques et notamment l'ostéoporose chez l'adulte ainsi que des douleurs osseuses. Les patientes post-ménopausées devront être suivies avec attention en raison de leurs risques accrus.

## Inhibiteurs du protéasome

Deux mécanismes distincts permettent d'éliminer les protéines cellulaires :

- Le système lysosomal qui élimine 10 à 20% des protéines (essentiellement membranaires) ;
- Le système du protéasome qui détruit environ 80% des protéines (majoritairement intracellulaires).

Le système du protéasome se compose de complexes enzymatiques multiprotéiques qui sont présents dans le cytoplasme et dans le noyau des cellules ce qui explique leur activité sur les protéines intracellulaires. La protéolyse (dégradation) des protéines dénaturées, obsolètes ou mal répliquées se fait de manière ciblée grâce à un marquage préalable par l'ubiquitine.



*Mécanisme d'action du protéasome*

Source : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire>

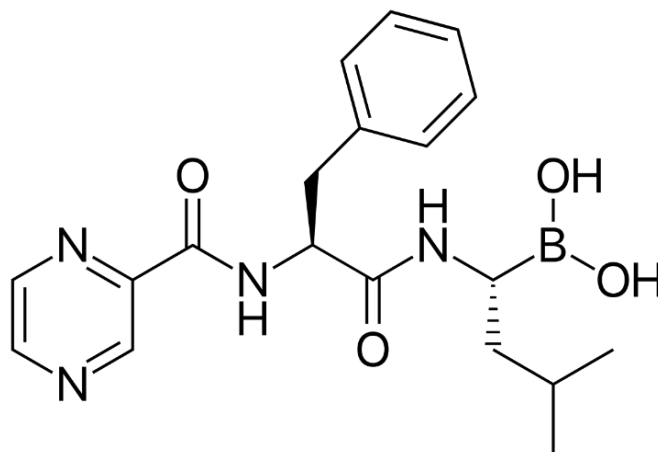
Cette dégradation protéasomale est un mécanisme essentiel à la survie de toutes cellules car elle intervient dans de nombreux processus cellulaires comme l'expression génétique, la réponse au stress oxydatif ou même le cycle cellulaire. Mais les cellules malignes apparaissent plus sensibles que les cellules saines à cette inhibition protéasomale et ses effets pro-apoptotiques. L'inhibition du protéasome bloque les cellules tumorales dans le cycle cellulaire qui entraîne une réduction de la prolifération maligne en provoquant une accumulation de protéines anormales, ce qui va induire une apoptose des cellules myélomateuses.

Plus récemment, on retrouve dans cette catégorie le carfilzomib qui est également utilisé dans le traitement du Myélome Multiple.

### *Bortézomib*

Le bortézomib est de première génération et contrairement au carfilzomib, de deuxième génération, il exerce une inhibition réversible sur le protéasome.

Les effets (curatifs ou indésirables) sont doses dépendants et bien que le profil bénéfiques/risques soit positif, ils peuvent causer de gros effets indésirables neurologiques, cardiovasculaires et hématologiques.



*Bortézomib*

*Source : google images*

Le bortézomib (Velcade®) est utilisé dans le traitement du Myélome Multiple en monothérapie ou en association à la dexaméthasone pour le traitement des patients en progression ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà participé à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour les patients non éligibles à cette greffe le bortézomib sera associé au melphalan, au thalidomide et à la prednisone.

La voie métabolique principale est la déboronisation qui forme deux métabolites déboronisés via les enzymes du cytochrome P450 et 3A4 notamment. Ils subissent ensuite une hydroxylation en plusieurs métabolites. Les métabolites déboronisés du bortézomib sont inactifs en tant qu'inhibiteur du protéasome. La demi-vie d'élimination moyenne du bortézomib après administrations multiples varie de 40 à 193 heures, en revanche il est éliminé plus rapidement après la première injection par rapport aux injections suivantes.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

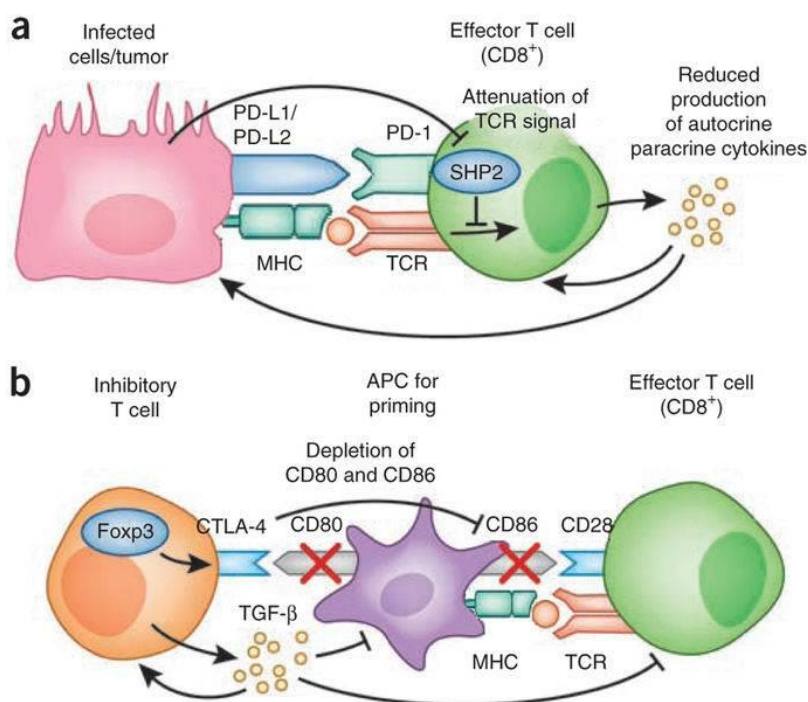
En raison de cette métabolisation par les cytochromes, il existe un fort risque d'interactions médicamenteuse et alimentaire. Cela entraîne également une variabilité de réponse au traitement interindividuelle. De plus les patients présentant une insuffisance hépatique ou les patients âgés sont plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Ces effets indésirables sont très variés, on retrouve très fréquemment des manifestations gastro-intestinale (nausées, diarrhées, vomissements et constipations), hématologique (thrombopénie, neutropénie et anémie), cardio-vasculaire (hypotension-orthostatique) et plus rarement des manifestations neurologiques et un syndrome de lyse tumorale.

On surveillera régulièrement la volémie, la fonction rénale ainsi que la capacité cardiovasculaire du patient à l'aide d'un ECG notamment.

### Immunomodulateurs

Le chef de file historique et le plus connu d'entre eux est le thalidomide. Aujourd'hui, dans le traitement du Myélome Multiple on utilise des molécules plus récentes tel que le lénalidomide et le pomalidomide qui sont des analogues du thalidomide.



### Mécanismes d'actions des immunomodulateurs

Source : Nature Immunology volume 14, pages 1212–1218 (2013) doi:10.1038/ni.2762



## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les immunomodulateurs de la famille des IMiD, le thalidomide et ses dérivés légalidomide et pomalidomide, possèdent des effets antiangiogéniques, un effet anti-tumoral direct, interaction avec le micro-environnement médullaire et une action immunomodulatrice. L'action du légalidomide et du pomalidomide est synergique avec celle de la dexaméthasone. Ils sont surtout utilisés dans les néoplasies hématologiques (myélome, syndromes myélodysplasiques). Le légalidomide a la particularité d'être remarquablement actif dans le sous-type des syndromes myélodysplasiques présentant une délétion du chromosome 5q.



*Structures des principaux IMiD*

*Source : google images*

On retrouve en rouge la structure commune aux trois molécules : le cycle phthaloyl.

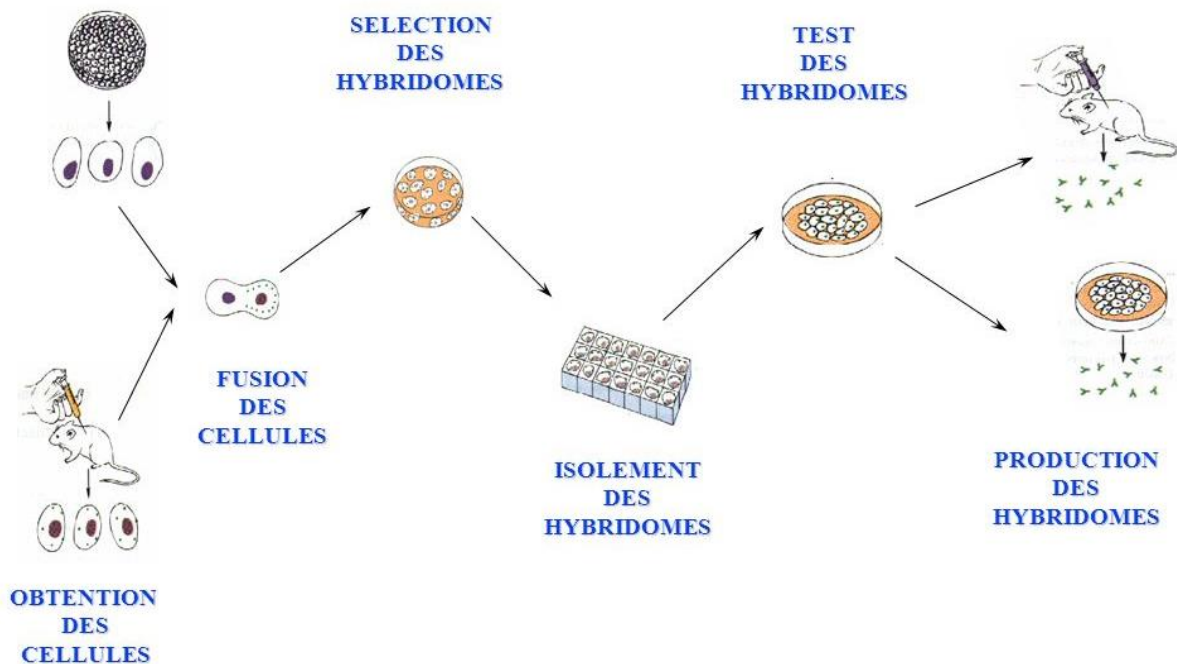
Le légalidomide est actif par voie orale et se présente sous forme de gélules dosées à 2.5, 7.5 et 20 mg. La dose initiale recommandée est de 25 mg en une prise par jour de J1 à J21 suivi d'un arrêt d'une semaine en association avec la dexaméthasone à la dose de 40 mg en une prise par jour de J1 à J4, de J9 à J12 et de J17 à J20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour de J1 à J4, tous les 28 jours pour les cycles suivants.

Le pomalidomide est utilisé en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du Myélome Multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le légalidomide. En association avec la dexaméthasone, dans le traitement du Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le légalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

La dose initiale est de 4 mg, de j1 à j21 de chaque cycle de 28 jours, par voie orale en une dose unique quotidienne. Cette prise doit être associée à la prise de dexaméthasone par voie orale, à la dose de 40 mg/semaine (J1 J8 J15 et J22 de chaque cycle) ou de 20 mg/semaine chez les patients âgés de plus de 75 ans.

### Les anticorps monoclonaux

En 1906, Paul Ehrlich a été le premier à rêver d'un missile guidé capable de tuer des cellules cancéreuses. Avec la mise au point en 1975 de la technique des hybridomes par Georges Kohler et César Milstein, il est devenu possible de produire in vitro des anticorps murins de spécificité unique en quantité quasi illimitée.



#### Méthode de production des hybridomes

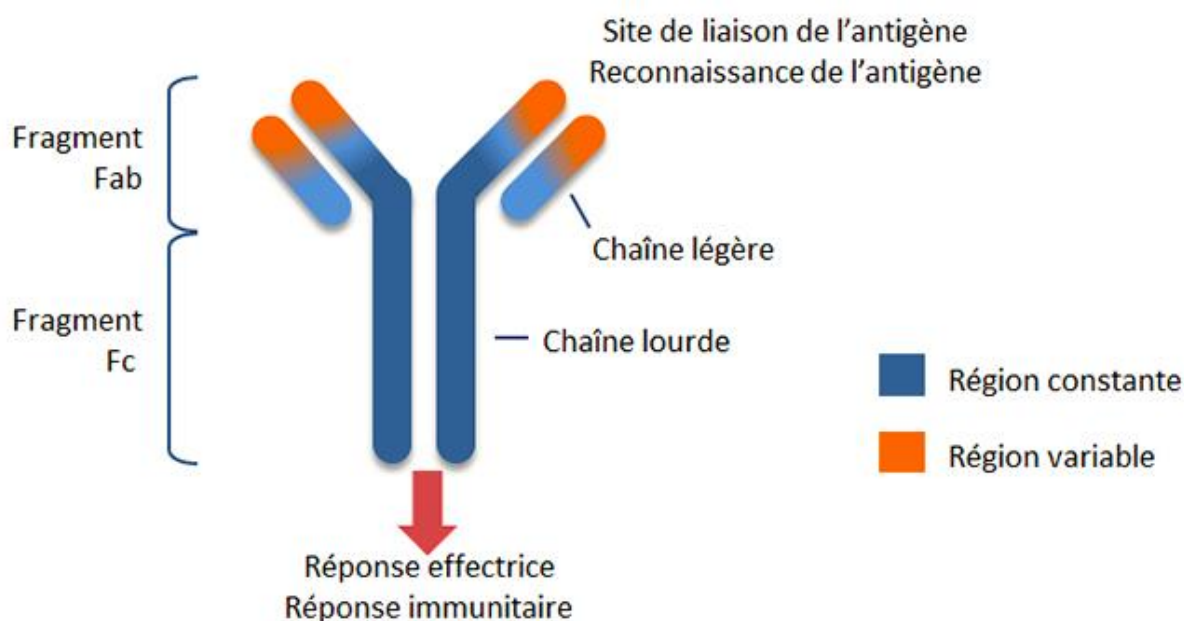
Source : <https://fr.calameo.com/books/004797227fa5399d99aaa>

La technique des hybridomes de Georges Kohler et César Milstein permet de produire des anticorps monoclonaux dits de première génération, c'est-à-dire des anticorps murins dont l'utilisation thérapeutique a donné des résultats décevants. Deux voies technologiques principales ont été suivies pour tenter d'améliorer l'efficacité thérapeutique des anticorps. La première consiste à modifier l'anticorps lui-même pour le rendre moins immunogène et pour améliorer son accès à la tumeur ou sa pénétration intratumorale. L'autre voie consiste à coupler l'anticorps à d'autres molécules (toxine, agent cytotoxique, isotope radioactif, enzyme...) afin de guider ces molécules sur le site tumoral et d'augmenter l'efficacité de la molécule couplée à l'anticorps.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les anticorps sont les protéines de défense que notre système immunitaire produit lorsqu'il est exposé à un micro-organisme infectieux, un vaccin, une cellule étrangère (lors de greffe) ou non (dans le cas de maladies auto-immunes). Les anticorps reconnaissent précisément un virus ou une bactérie grâce aux antigènes situés à leur surface, s'y attachent et le signalent ainsi au reste du système immunitaire qui va se charger de l'éliminer. Ils peuvent également empêcher le micro-organisme de se reproduire, voire entraîner directement sa destruction.

Les anticorps monoclonaux sont fabriqués spécifiquement pour traiter une maladie. Ils sont produits par des cellules (tel qu'une bactérie, qu'une levure ou qu'une cellule de mammifère) qui ont été sélectionnées et cultivées selon leur capacité à produire un anticorps particulier. On l'obtient en exposant des clones cellulaires à une protéine cible contre laquelle ce clone va fabriquer un anticorps, selon les mêmes procédés que dans une réaction immunitaire. Avec les anticorps monoclonaux, on peut ainsi neutraliser de manière très précise une protéine sans affecter les autres.



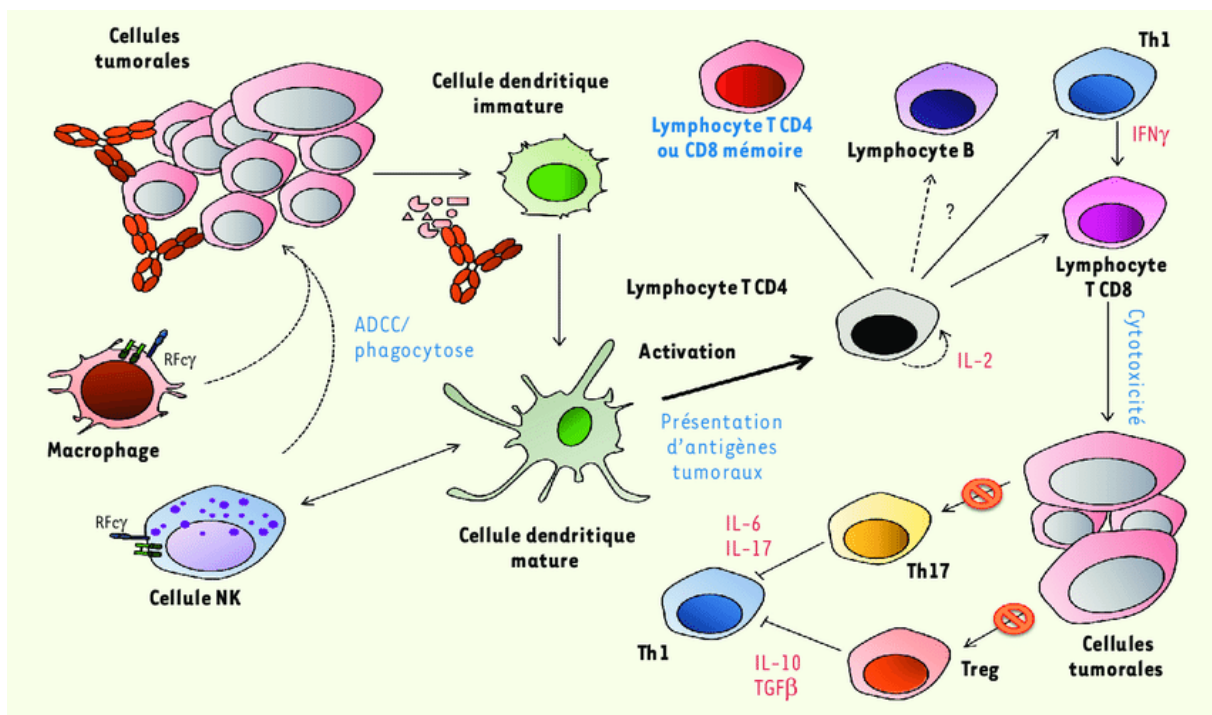
*Structure d'un anticorps monoclonal*

Source : <https://sciences-sante-longevite.com/coronavirus-anticorps-monoclonaux-vaccins-autres-approches-therapeutiques/>

Tous les anticorps monoclonaux ont une dénomination qui a le suffixe –mab, cela vient de l'abréviation *Monoclonal AntiBodies*.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des cancers ont divers modes d'action comme la neutralisation des substances nécessaires à la croissance des tumeurs (par exemple le facteur de croissance épidermique humain (EGFR)). D'autres se fixent sur des récepteurs membranaires et bloquent la prolifération de ces cellules cancéreuses en perturbant la communication entre cellules malignes. D'autres enfin empêchent la formation des nouveaux vaisseaux sanguins et limitent les apports énergétiques dont la tumeur a besoin pour s'accroître.



### *Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux*

Source : [https://www.researchgate.net/figure/Mecanismes-daction-des-anticorps-monoclonaux-a-usage-therapeutique-en-oncologie-Le\\_fig1\\_235373854](https://www.researchgate.net/figure/Mecanismes-daction-des-anticorps-monoclonaux-a-usage-therapeutique-en-oncologie-Le_fig1_235373854)

On parle d'anticorps conjugués lorsqu'une molécule de chimiothérapie est fixée à un anticorps qui reconnaît des cellules cancéreuses spécifiques. Ces chimiothérapies ciblées permettent de traiter le plus précisément possible un cancer et de réduire les effets secondaires sur d'autres molécules de l'organisme.

Ainsi, en fonction de leur indication, les anticorps monoclonaux contre le cancer peuvent être utilisés seuls ou en association avec des médicaments de chimiothérapie classique. Dans certains cas, les anticorps monoclonaux augmentent considérablement l'efficacité de la chimiothérapie.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire (Yokota T et al., 1992). La cible est une protéine circulante dans le sang ou la lymphe (le facteur tumoral nécrotique  $\alpha$  pour l'infliximab) ou bien une protéine cellulaire, elle-même circulante et/ou localisée à certains organes (CD20 lymphocytaire pour le rituximab, HER2 de cellule tumorale mammaire pour le trastuzumab, ou CD38 pour l'isatuximab).

La phase de distribution apparaît déterminante pour les anticorps à visée tissulaire utilisés en oncologie (Bowen AL et al., 1997). Globalement, les anticorps monoclonaux diffusent mal et de manière hétérogène dans les tumeurs. La distribution dépend également de la physiologie tumorale, des paramètres liés à la vascularisation de la tumeur (perméabilité, débit sanguin), de la différence de pression observée entre le capillaire tumoral et le liquide interstitiel.

L'affinité pour l'antigène membranaire cible et l'intensité de l'expression antigénique semble être les principaux facteurs limitant la diffusion tumorale des anticorps, mais la masse moléculaire peut également constituer un facteur limitant. Sur ce point les agents anticancéreux diffusent théoriquement mieux que les anticorps monoclonaux car leur masse moléculaire est largement inférieure, et ils n'ont pas d'affinité spécifique pour la membrane néoplasique. Ainsi leur faible distribution est probablement la résultante de la mauvaise vascularisation tumorale (distance importante entre le capillaire sanguin et certaines zones tumorales) comparée au tissu sain (Saez-Llorens X et al., 1998).

Par analogie aux Immunoglobulines G endogènes, les anticorps monoclonaux semblent être catabolisés dans les cellules endothéliales. Les Immunoglobulines G endogènes sont les protéines plasmatiques qui présentent la demi-vie d'élimination la plus longue, d'environ trois semaines. Cela s'explique au niveau des cellules endothéliales, cellules intestinales et rénales qui ont un récepteur saturable. Ce dernier possède deux propriétés : le passage transcellulaire et le recyclage cellulaire et participe également au recyclage des Immunoglobulines G. Après fixation à ce récepteur, les anticorps sont internalisés dans la cellule endothéliale et ainsi protégés de la dégradation lysosomale jusqu'à leur recyclage à la surface de la cellule, qui permet leur relargage dans la circulation sanguine.

En résumé, les anticorps monoclonaux sont caractérisés par une demi-vie d'élimination longue (entre 8 et 28 jours) et par un faible volume de distribution variant entre 3 et 20 litres (Ghetie V and Ward ES, 2000 ; Israel EJ et al., 1997 ; Kobayashi N et al., 2002).

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Pour certains anticorps monoclonaux, la fixation sur la cible cellulaire engendre une internalisation du complexe anticorps-récepteur. Cela permet une dégradation lysosomale de l'anticorps qui n'est pas protégé du catabolisme, ou bien une down-régulation du récepteur. Ainsi, les possibilités de fixation de l'anticorps monoclonal vont progressivement diminuer. L'administration de ces anticorps s'accompagne en effet d'une diminution totale et très précoce de leurs cibles, respectivement les lymphocytes CD20 et le VEGF, c'est pourquoi la phase de saturation n'est pas apparente.

Comme pour les médicaments classiques il existe une variabilité pharmacocinétique interindividuelle pour les anticorps monoclonaux. Les facteurs en cause pourraient être relatifs à la masse tumorale ou à l'apparition d'anticorps neutralisants. Lorsqu'une relation exposition-effets a été mise en évidence, cette variabilité pharmacocinétique pourrait être importante à prendre en compte afin de modifier la posologie.

Les intervalles d'injection varient entre 1 jour et 8 semaines selon les demi-vies d'élimination. En effet, les schémas posologiques des anticorps monoclonaux sont hétérogènes et les doses fixes sont normalisées au poids ou bien à la surface corporelle. La normalisation des posologies au poids est contestable pour un anticorps monoclonal compte tenu de leur masse moléculaire élevée, ces molécules diffusent peu et ont un volume de distribution faible correspondant au volume sanguin. L'adaptation à la surface corporelle serait théoriquement plus licite.

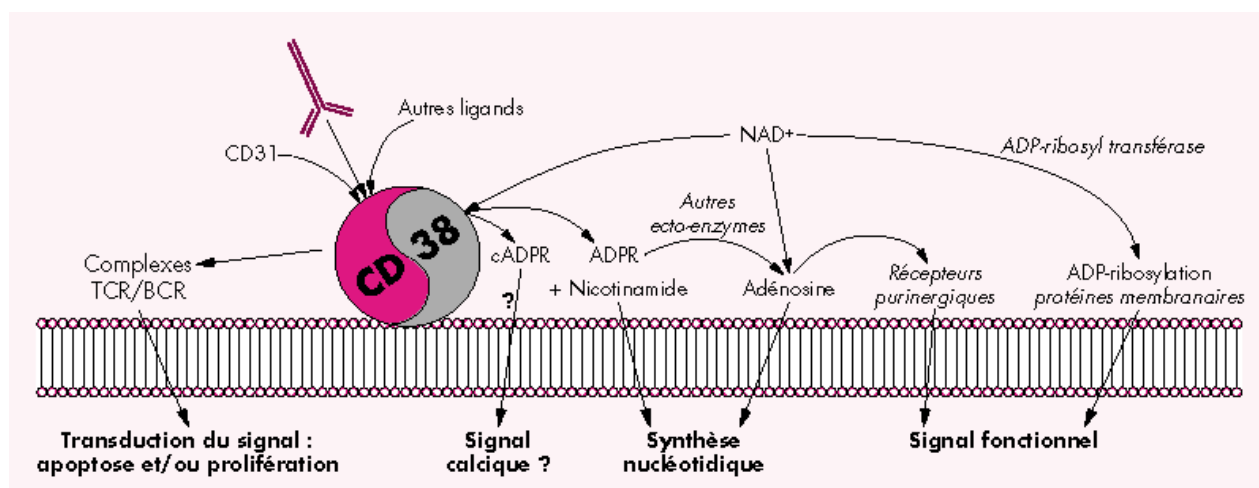
En résumé les propriétés cinétiques des anticorps monoclonaux sont marquées par une diffusion tissulaire restreinte, une élimination lente et une importante variabilité (Mould DR et al., 2007).

### Le CD38

Le *Cluster* de Différenciation 38 également connu sous le nom d'ADP ribosidyldihydrolyase cyclique, est une glycoprotéine membranaire de type 2, trouvée à la surface de nombreuses cellules immunitaires comme les lymphocytes T CD4+, CD8+, les lymphocytes B et les cellules *Natural Killer*).

C'est une enzyme multifonctionnelle qui catalyse la synthèse et l'hydrolyse de l'Adénine Dinucléotide Phosphate-Ribose cyclique (cADPR) de NAD<sup>+</sup> à ADP-ribose. Elle contrôle ainsi le taux de NAD<sup>+</sup> dans le cytoplasme ; son inhibition est donc à l'origine d'une augmentation intracellulaire de NAD<sup>+</sup>.

Ces produits de réaction sont essentiels pour la régulation du calcium intracellulaire. Le CD38 est également impliqué dans l'adhésion cellulaire, la transduction du signal et la signalisation du calcium. De plus, c'est un marqueur de l'activation cellulaire.



#### Mécanismes d'action du CD38

Source : [https://www.jle.com/fr/revues/hma/edocs/cd38\\_antigene\\_et\\_ecto\\_enzyme\\_pour\\_quelles\\_fonctions\\_\\_140436/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/hma/edocs/cd38_antigene_et_ecto_enzyme_pour_quelles_fonctions__140436/article.phtml)

Le CD38 est fortement exprimé par les plasmocytes, mais également par d'autres types cellulaires comme les cellules myéloïdes et lymphoïdes, les hématies et les plaquettes et par des cellules non hématopoïétiques.

Les cellules plasmocytaires sont néanmoins les cellules qui expriment le plus fortement CD38, suivies des cellules NK et des lymphocytes B et T, ce qui explique leur ciblage thérapeutique dans le traitement du Myélome Multiple qui est un plasmocytome malin.





## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Le daratumumab a été le premier anticorps anti-CD38 qui fut testé cliniquement. Son potentiel unique d'induction d'une cytotoxicité dépendante du complément et son activité pro-apoptotique des cellules du Myélome Multiple via une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante ont permises qu'il soit sélectionné parmi 42 autres anticorps. De plus la dérégulation des fonctions enzymatiques de CD38 pourrait également contribuer à son activité antitumorale.

En tant qu'anticorps monoclonal anti-CD38, l'isatuximab présente également ces mécanismes de lyse cellulaire dépendante du complément, de cytotoxicité cellulaire et de phagocytose cellulaire dépendantes des anticorps. Il a également la particularité d'induire spécifiquement l'apoptose des cellules du Myélome Multiple indépendamment des cellules immunitaires effectrices, mais aussi dans un contexte tumoral de cellules mutées sur le gène TP53.

Les anticorps monoclonaux anti-CD38 apparaissent particulièrement efficaces dans le traitement du Myélome Multiple lorsqu'ils sont associés à d'autres agents thérapeutiques. En effet, la combinaison des anticorps anti-CD38 avec des agents immunomodulateurs, tels que le lénalidomide et le pomalidomide, augmente significativement la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante, exercée par les cellules *Natural Killer*. L'isatuximab a également été testé dans le cadre d'essais cliniques en combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone et a montré une synergie clinique avec ces deux molécules. Une association d'anticorps anti-CD38 avec le pomalidomide et la dexaméthasone a également démontré une efficacité clinique et une synergie entre anticorps anti-CD38 et inhibiteurs du protéasome a été rapportée dans des études précliniques.

### Mécanismes de résistances

L'efficacité de la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps et de la lyse cellulaire dépendante du complément par les anticorps monoclonaux anti-CD38 est nécessairement corrélée au niveau d'expression de CD38 par les cellules tumorales. En effet, le traitement à base d'anticorps anti-CD38 est moins efficace contre les cellules du Myélome Multiple présentant une faible expression de CD38. Cette dernière pourrait donc être associée à une résistance primaire des cellules malignes au traitement.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Pour pallier à cette résistance, on pourrait utiliser l'acide trans-rétinoïque (ATRA) qui permet d'augmenter l'expression de CD38 au sein des cellules malignes du Myélome Multiple, sans effet sur leur viabilité. Un inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC) comme la panobinostat conduit également à une augmentation de l'expression de CD38 par les cellules du Myélome Multiple, ce qui permet une meilleure efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD38.

Lors de la progression du Myélome Multiple, on a pu observer une augmentation significative de l'expression des protéines inhibitrices des compléments CD55 et CD59. En effet, lors du traitement par anticorps monoclonaux anti-CD38, la pression de sélection exercée entraîne la survie des cellules tumorales exprimant fortement ces deux inhibiteurs du complément. Elles deviennent alors résistantes au traitement par anticorps monoclonaux anti-CD38.

L'acide trans-rétinoïque permet également d'inhiber l'expression de CD55 et CD59 par les cellules tumorales du Myélome Multiple et d'améliorer la lyse cellulaire dépendante du complément via les anticorps monoclonaux anti-CD38.

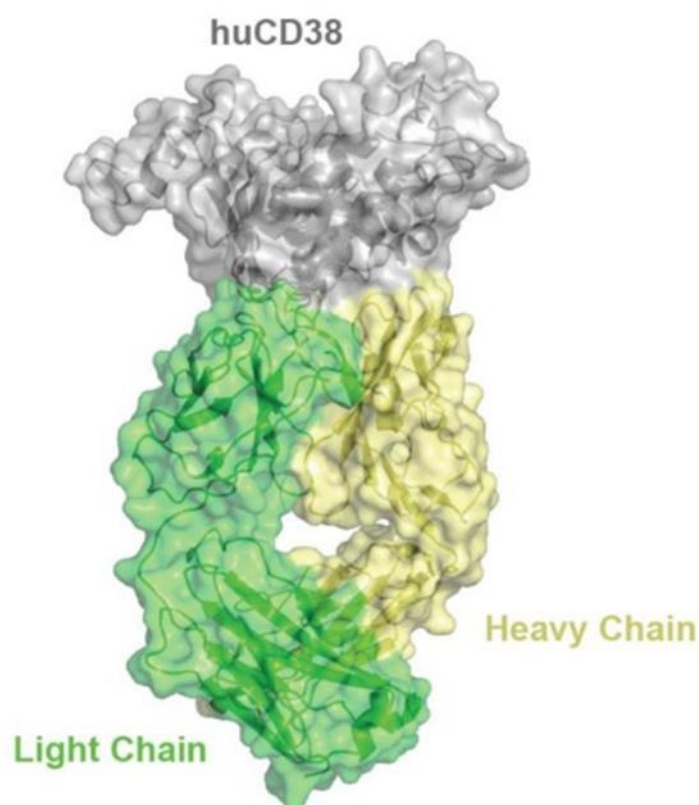
Enfin, l'expression de protéines anti-apoptotiques par les cellules tumorales du Myélome Multiple telles que la *Myeloid cell leukemia-1* et la survivine, les protège du mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. De même, l'expression du CD47 par les cellules malignes inhibe leur phagocytose induite par les anticorps anti-CD38 en interagissant avec le régulateur négatif *Signal Regulatory Protein a*. En ciblant cette interaction, on pourrait ainsi accroître l'activité cytolytique des anticorps anti-CD38.

A faibles doses, le cyclophosphamide peut inhiber l'expression de CD47 par les cellules tumorales et augmenter l'expression des récepteurs des Immunoglobulines G par les macrophages, potentialisant ainsi la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps.

## Isatuximab

### Mécanisme de liaison

L'isatuximab se lie à un épitope discontinu spécifique sur CD38 qui comprend des acides aminés situés à l'opposé du site catalytique de CD38 (Deckert J, et al., 2014). La cartographie de l'épitope et l'identification du paratope ont été réalisées en déterminant la structure cristalline du CD38 humain soluble en complexe avec le fragment Fab d'isatuximab à une résolution de 1,53 Å. L'isatuximab interagit avec le CD38 principalement via son paratope à chaîne lourde comprenant 16 acides aminés (Tyr27, Thr28, Thr30, Asp31, Tyr32, Trp33, Tyr52, Gly54, Asp55, Asp57, Asp100, Tyr101, Tyr102, Gly103, Ser104, Asn105), alors que le paratope de la chaîne légère de l'isatuximab comprend 10 acides aminés (Asp1, Ser30, Thr31, Val32, Tyr49, Ser50, Tyr53, Tyr55, Ile56, Tyr92).

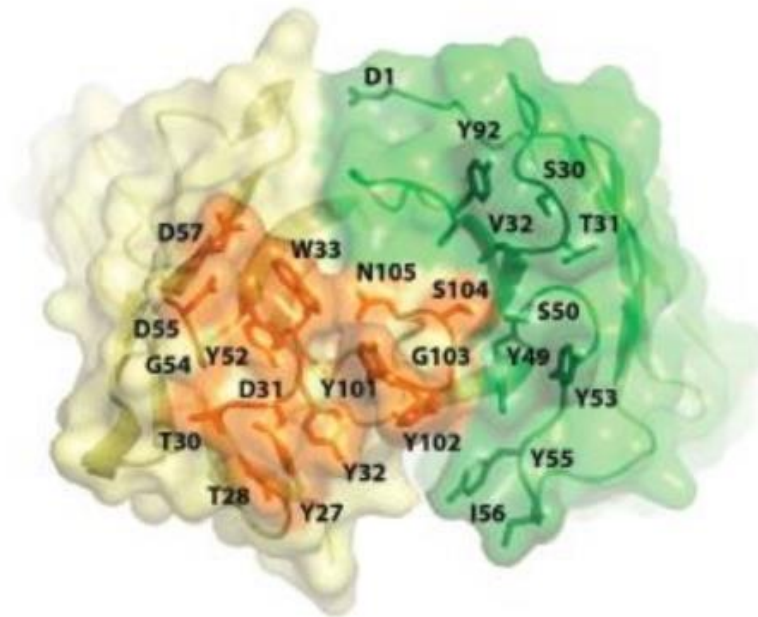


*Représentation schématique en 3D du complexe CD38-isatuximab*

Source : Martin TG, In : *Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab*. Cells. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.

Sur le schéma ci-dessus, le CD38 est coloré en gris, la chaîne lourde et la chaîne légère de l'isatuximab sont respectivement en jaune et vert.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple



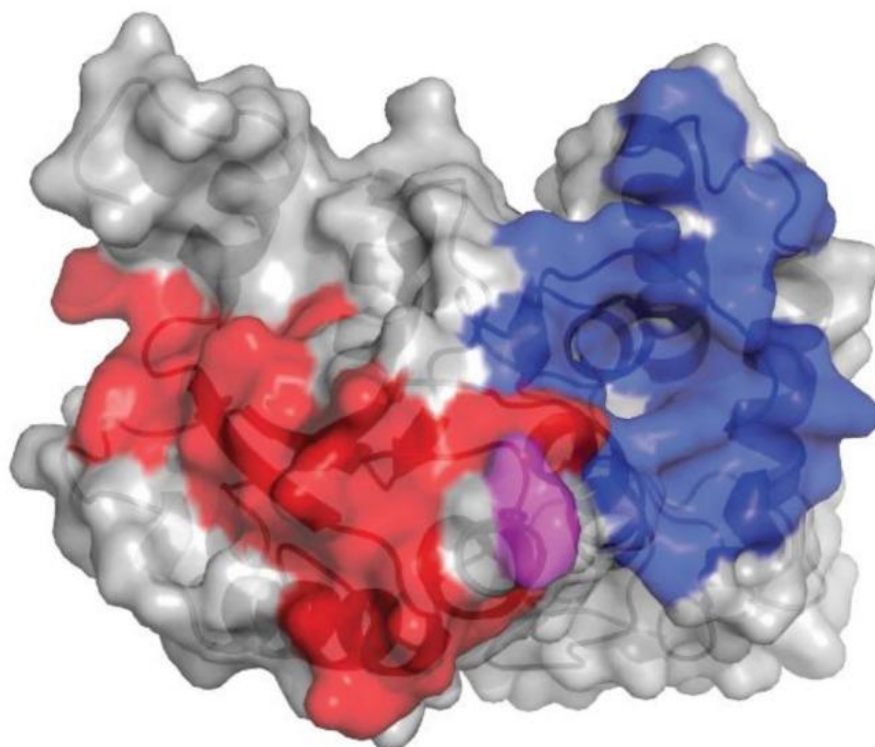
*Représentation schématique du paratope du complexe CD38-isatuximab*

Source : Martin TG, In : *Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab*. *Cells*. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.

Sur ce schéma on retrouve la chaîne lourde et la chaîne légère de l'isatuximab en jaune et vert. Le site d'interaction précis entre l'anticorps monoclonal et le CD38 est représenté en orange les résidus situés sur la chaîne lourde et ceux situés sur la chaîne légère sont en vert foncé.

Les épitopes du CD38 humain interagissant avec l'isatuximab et le daratumumab sont distincts. En effet, l'isatuximab et le daratumumab reconnaissent respectivement 23 et 27 acides aminés du CD38 humaine. Le résidu Glu233 a une chaîne latérale très flexible, et il fait face au résidu N-terminal Asp1 de la chaîne légère d'isatuximab, également trouvé très flexible. En conséquence, l'interaction entre Glu233 du CD38 humain et l'Asp1 de la chaîne légère d'isatuximab est probablement beaucoup plus faible que les autres interactions trouvées entre l'isatuximab et le CD38 (de Weers M et al., 2011)

Les modes d'actions distincts entre le daratumumab et l'isatuximab peuvent s'expliquer par ces différences de liaisons physiques au CD38 humain.



### *Comparaison schématique des épitopes de l'isatuximab et du daratumumab*

*Source : Martin TG, In :Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.*

Sur le schéma précédent la zone grise représente le CD38 humain, la zone bleue est l'épitope du CD38 pour l'isatuximab et la zone rouge celle du daratumumab. En rose on retrouve le résidu Glu233 du CD38 humain qui interagit avec l'Asp1 de l'isatuximab.

### Inhibition spécifique de l'activité enzymatique CD38

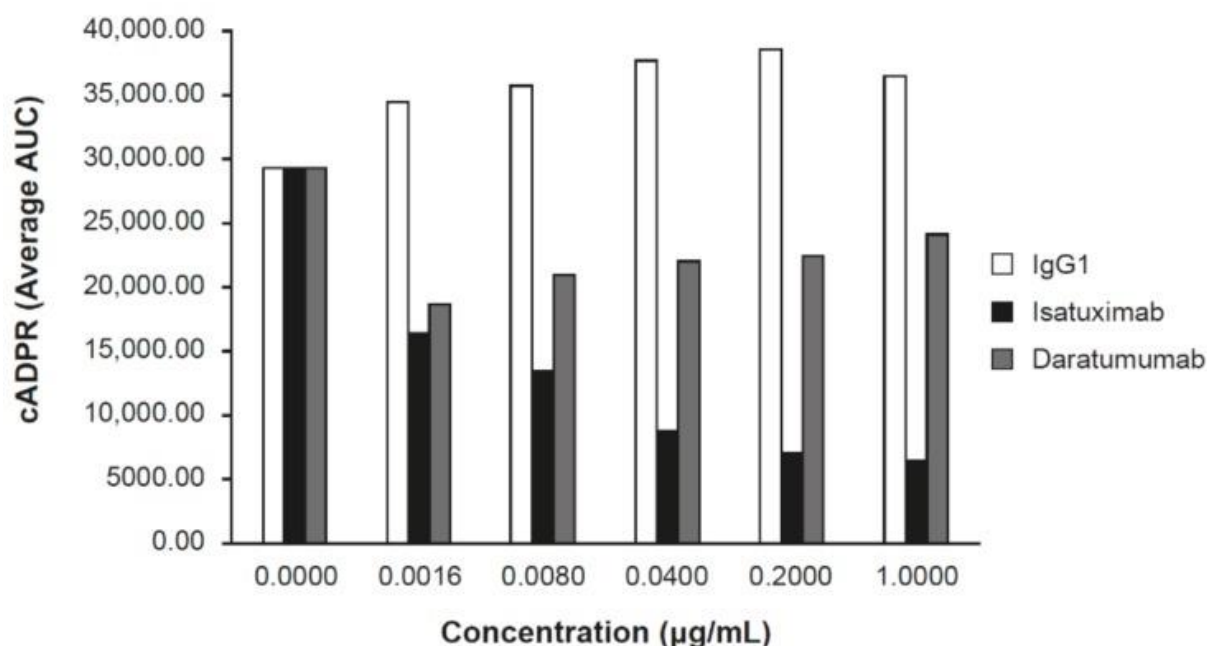
Le CD38 possède une activité ADP ribosyl-cyclase et une activité enzymatique hydrolase convertit le Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) en cADPR et ADPR dans des lignées cellulaires exprimant CD38, alors que le daratumumab inhibe partiellement l'activité ADP ribosyl-cyclase du CD38 in vitro en utilisant la protéine CD38 recombinante ou des cellules exprimant CD38 (Lee HC, 2006).

L'inhibition de cette activité enzymatique de la protéine CD38 humaine par l'isatuximab a été évaluée in vitro. Les résultats montrent que l'isatuximab a presque complètement inhibé la fonction enzymatique de 5 nmol/l du CD38 à des concentrations de 20 à 200 nmol/l (de Weers M et al., 2016). De plus, le traitement par isatuximab des lignées cellulaires exprimant CD38 a induit une inhibition de l'activité enzymatique et également de l'activité hydrolase du CD38.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Enfin, l'augmentation des concentrations d'isatuximab a conduit à une inhibition dose-dépendante de la conversion du NAD en ADPR. Le traitement par daratumumab dans les mêmes conditions expérimentales a entraîné une inhibition limitée de la synthèse du cADPR sans réponse-dépendante.

Le CD38 joue un rôle critique dans la dégradation du NAD<sup>+</sup> et la génération d'adénosine. En effet, des taux élevés d'adénosine ont été détectés dans la moelle osseuse des patients atteints du Myélome Multiple, ce qui peut contribuer au microenvironnement immunosuppresseur global. Le CD38 pourrait alors être l'enzyme dominante pour la génération d'adénosine dans la moelle osseuse maligne en raison d'une dysfonction en conditions de pH acide qui existent dans un contexte de Myélome Multiple. Par conséquent, l'inhibition de l'activité enzymatique CD38 peut atténuer ce microenvironnement immunosuppresseur (de Weers M et al., 2016).



### *Synthèse de cADPR en fonction des concentrations d'isatuximab et de daratumumab*

Source : Martin TG, In : *Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab*. Cells. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.

Le graphique ci-dessus exprime la synthèse de cADPR mesurée par spectrométrie de masse et représentée ici en Aire Sous la Courbe (AUC) en fonction de concentrations croissantes d'isatuximab et de daratumumab, avec pour comparaison l'immunoglobuline G1 (Moreno L et al., 2019). On remarque que l'activité de synthèse enzymatique du CD38 est égale dans les trois cas de traitements à des concentrations nulles (Horenstein AL et al., 2015).

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Une administration de daratumumab réduit cette activité enzymatique, en revanche cette inhibition n'est pas dose-dépendante. En effet, la synthèse de cADPR est aux environs de 25000 AUC aux différentes concentrations alors qu'elle à 30000 pour une concentration nulle.

Les administrations d'isatuximab induisent une inhibition plus importante de l'activité enzymatique du CD38 humain, qui plus est dose dépendante. La synthèse de cADPR passe de 15000 AUC environ à 5000 AUC pour des concentrations respectives de 0.0016 µg/ml et 1 µg/ml (soit une diminution par 3).

Une autre caractéristique qui peut être spécifique de l'épitope CD38 ciblé par l'isatuximab est l'internalisation induite par CD38 alors que le traitement par le daratumumab entraîne le regroupement des molécules CD38 en agrégats polaires, conduisant à la libération de CD38 dans les microvésicules.

### Induction de la mort des cellules tumorales grâce aux fonctions effectrices

La liaison de l'isatuximab au CD38 sur les cellules tumorales du Myélome Multiple déclenche de multiples mécanismes pouvant entraîner la mort des cellules cancéreuses cibles. Certains de ces mécanismes sont médiés par la partie Fc des anticorps qui se lient aux FcγR exprimés sur les cellules effectrices de tueurs naturels (*Natural Killer*) et les macrophages pour déclencher la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, ou qui permettent la fixation du complément humain pour déclencher la lyse cellulaire dépendante du complément (Jiang H et al., 2016).

### Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

C'est le mécanisme principal de la mort des cellules tumorales induite par l'isatuximab. Par exemple, dans une étude, il a été démontré que l'isatuximab médiatise une puissante activité de cytotoxicité cellulaire via des cellules Natural Killer humaines purifiées contre 15 lignées tumorales, avec une lyse maximale de 30% à 90% des cellules cibles et la moitié de la concentration efficace maximale (CE<sub>50</sub>) de 0,2– 8,0 ng/ml. Le tableau ci-dessous résume cette activité de l'isatuximab contre différentes lignées cellulaires du Myélome Multiple (Moreno L et al., 2019).

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Lignées cellulaires	Lyse maximale médiée par NK (en %)	Valeurs CE <sub>50</sub> , pM ( en ng/mL)
LP-1	37	13 (2,02)
MOLP-8	28	1 (0,16)
NCI-H929	27	50 (7,61)

### *Activité ADCC de l'isatuximab sur différentes lignées cellulaires du Myélome Multiple*

Source : Martin TG, In :*Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.*

L'isatuximab peut également améliorer l'activité anti-Myélome Multiple des traitements standard, y compris les inhibiteurs du protéasome comme le bortézomib et le carfilzomib, et les médicaments immunomodulateurs tels que le pomalidomide et le lénalidomide.

Des expériences in vitro démontrent que l'association d'isatuximab et de pomalidomide entraîne une cytotoxicité directe et une lyse accrue des cellules tumorales du Myélome Multiple présentant le CD38 par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante en comparaison à l'administration d'isatuximab seul. Le prétraitement des cellules mononuclées du sang périphérique avec 2 µM de pomalidomide a augmenté la cytotoxicité dépendante des anticorps et induite par l'isatuximab des cellules de la lignée MM1S du Myélome Multiple de moins de 40% à plus de 80%. Dans six lignées cellulaires issues de patients, la cytotoxicité induite par l'isatuximab était significativement augmentée en présence de pomalidomide ( $p < 0,001$ ).

### Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps

Cette phagocytose des cellules cancéreuses marquées par anticorps se produit par liaison aux FcγR, spécifiquement via les récepteurs de faible affinité FcγRIIA et FcγRIIIA. Il a été démontré que l'isatuximab régule cette phagocytose dépendante des anticorps en présence de macrophages humains contre les cellules de la lignée Ramos, similairement au rituximab, un anticorps monoclonal, qui se lie lui à la protéine de surface cellulaire CD20.

L'isatuximab a induit cette phagocytose à 60% de cellules Ramos, contre 25% dans les échantillons non traités, avec une CE<sub>50</sub> de 5 ng/ml. De plus, l'isatuximab déclenche la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps uniquement dans la lignée cellulaire (RPMI-



8226 du Myélome Multiple) avec une densité de récepteurs CD38 élevée (CD38 RD; médiane 43%,  $p = 0,005$ ).

### Lyse cellulaire dépendante du complément

Dans les lignées cellulaires Raji et Daudi, il a été démontré que l'isatuximab induisait une forte lyse cellulaire dépendante du complément en présence de sérum humain, avec une activité encore une fois similaire à celle du rituximab. Cette activité a été observée dans 7 des 15 principales lignées de cellules cancéreuses du sang évaluées, avec jusqu'à 90% de lyse maximale et des valeurs de  $CE_{50}$  variant largement de 8 à 230 ng/l.

Parmi les lignées cellulaires qui ont une forte concentration en protéine CD38, la lyse cellulaire induite par l'isatuximab a été observée à des pourcentages allant de 62% à 82%, et des valeurs de  $CE_{50}$  0,18 et 1,53 nM (27,3 et 228,2 ng/ml), correspondant respectivement aux lignées LP-1 et MOLP-8.

### Induction d'une apoptose directe

L'isatuximab a été sélectionné grâce à sa capacité à déclencher directement l'apoptose des cellules malignes du Myélome Multiple en l'absence d'agents de réticulation et indépendamment des cellules effectrices, contrairement au daratumumab qui n'a pas la capacité d'induire directement la mort des cellules du Myélome Multiple (Lammerts van Bueren J. et al., 2014).

L'activité pro-apoptotique de l'isatuximab en l'absence d'agents de réticulation a été observée dans les lignées cellulaires MOLP-8, qui ont des taux élevés de CD38. L'isatuximab a sensiblement augmenté les pourcentages de cellules positives pour l'Annexine V (protéine utilisée en recherche pour la détection de l'apoptose), avec une augmentation moyenne de 25% (Overdijk MB et al., 2016).

L'isatuximab a induit une cytotoxicité directe de manière dose-dépendante dans des lignées cellulaires du Myélome Multiple mutées ou ayant subi une action délétère de p53 et qui ont été transcrites pour surexprimer CD38. Dans les cellules MOLP-8, l'isatuximab a également induit une réponse cytotoxique.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

L'isatuximab déclenche à la fois la voie apoptotique dépendante de la caspase et la voie de mort cellulaire médiée par le lysosome dans les cellules tumorales du Myélome Multiple. De plus, on retrouve en aval, l'induction d'un stress oxydatif qui contribue à la mort de ces cellules malignes. Ces effets directs sont indépendants de la liaison du fragment Fc, complétant les mécanismes de destruction classiques Fc-dépendants via les cellules effectrices (Jiang H et al., 2016).

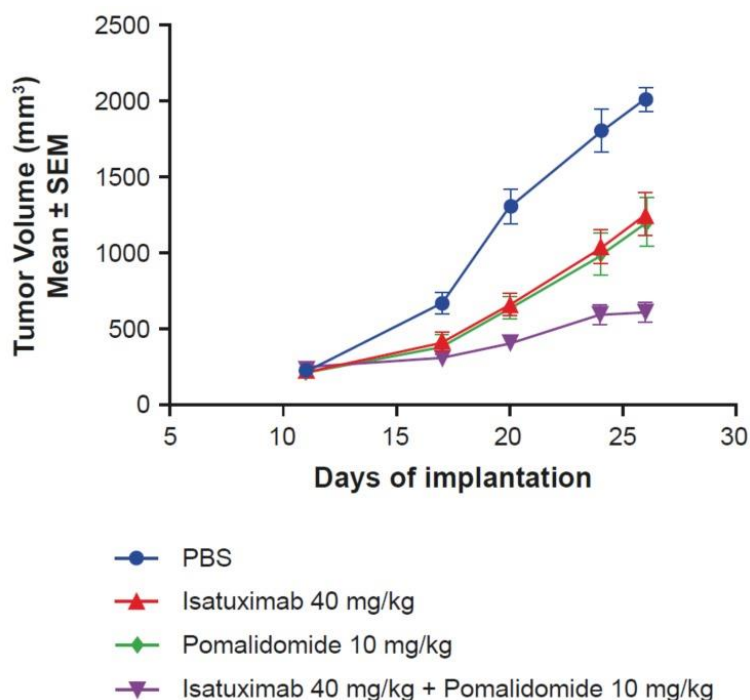
### L'isatuximab dans les modèles de tumeurs de souris

L'activité in vivo de l'isatuximab a été évaluée dans des modèles de xénogreffe sous-cutanée dérivés de lignées cellulaires MOLP-8. Dans ce modèle, l'anticorps monoclonal était bien toléré et actif à 15, 25 et 40 mg/kg lorsqu'il était administré deux fois par semaine pendant trois semaines. On observait alors des valeurs de 12%, 10% et 8% du volume relatif de la tumeur par rapport au bras contrôle (Traitement/Contrôle). Selon les normes du National Cancer Institute les valeurs T/C inférieures ou égales à 42% correspondent à des valeurs actives et celles inférieures à 12% correspondent à des valeurs hautement actives.

De même, dans le modèle NCI-H929, le traitement par isatuximab a été bien toléré et hautement actif à 40, 20 et 10 mg/kg administrés avec une administration bihebdomadaire pendant trois semaines. À la fin de l'étude, on observait 100% de survivants sans tumeur et 90% de survivants sans tumeur pour les schémas posologiques de 10 mg/kg et 5 mg/kg, respectivement.

En raison des effets synergiques du pomalidomide sur la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, induite par l'isatuximab sur les cellules du Myélome Multiple in vitro, des expériences in vivo utilisant un modèle de xénogreffe de souris MOLP-8 MM ont été conçues. On a pu observer que l'association d'isatuximab et de pomalidomide a entraîné une augmentation de l'activité antitumorale (valeur T/C de 22%) par rapport à l'activité de l'isatuximab (valeur T/C de 56%) et du pomalidomide seul (valeur T/C de 46%). Ainsi, en regroupant ces résultats, on démontre que le pomalidomide augmente l'activité de l'isatuximab in vitro et in vivo.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple



*Représentation graphique de l'effet du traitement isatuximab + pomalidomide sur le volume d'une tumeur*

Source : Martin TG, In :*Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells.* 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.

Le graphique ci-dessus concerne des souris femelles avec des tumeurs MOLP-8 implantées par voie sous-cutanée ( $3 \times 10^6$  cellules dans 50% de matrigel) qui ont été traitées avec un tampon phosphate salin (-PBS- en guise de bras contrôle), de l'isatuximab à raison de 5 doses de 40 mg/kg en intraveineux (courbe rouge), du pomalidomide à la dose de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale (courbe verte), une fois par jour pendant 14 jours, ou l'association à la fois d'isatuximab et de pomalidomide (courbe violette). On constate que le volume de la tumeur en mm<sup>3</sup> diminue nettement au bout de 16 jours de traitement pour les courbes rouge, verte et violette par rapport au PBS (courbe bleue). Après 25 jours de traitement, l'isatuximab ou le pomalidomide diminuent le volume de la tumeur par deux en comparaison au PBS. L'association des deux médicaments est deux fois plus efficace que le traitement seul, à la même échéance.

### Différence de mécanismes d'actions entre le daratumumab et l'isatuximab

Les études décrites précédemment ont révélé plusieurs différences d'actions entre l'isatuximab et le daratumumab, résultant probablement de différents épitopes de liaison sur CD38 (Cf. « Comparaison schématique des épitopes de l'isatuximab et du daratumumab »).

La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le daratumumab peut être potentialisée par le lénalidomide et le bortézomib, tandis que l'isatuximab et le pomalidomide démontrent une induction synergique de cette cytotoxicité cellulaire à la fois in vitro et in vivo (Cf. « Représentation graphique de l'effet du traitement isatuximab + pomalidomide sur le volume d'une tumeur »).

L'isatuximab démontre une puissante activité de destruction directe basée sur une plus grande augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses exprimant CD38. De plus, l'isatuximab a conduit à une inhibition dose-dépendante de l'activité enzymatique du CD38, tandis que le daratumumab dans les mêmes conditions expérimentales a produit une inhibition plus limitée sans dose-réponse évidente.

### Ciblage du CD38 dans le Myélome Multiple

Le Myélome Multiple est caractérisé par l'accumulation de plasmocytes malins monoclonaux dans la moelle osseuse (Korde N. et al., 2011). Les analyses cytogénétiques ont montré que le Myélome Multiple est une maladie hétérogène, avec deux principaux événements chromosomiques primaires (Rasche L. et al., 2019) :

- le Myélome Multiple hyperdiploïde présente plusieurs trisomies concernant les chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21 ;
- le Myélome Multiple non hyperdiploïde est associé à des translocations primaires d'immunoglobuline de la chaîne lourde, telles que t (4; 14), t (11; 14), t (14; 16) ou t (14; 20), qui entraînent une surexpression d'oncogènes spécifiques.

Au cours de l'évolution de la maladie, les cellules myélomateuses acquièrent des aberrations chromosomiques secondaires, y compris :

- l'amplification du chromosome 1q ;
- la suppression du chromosome 1p ;
- la suppression du chromosome 17p (qui comprend le gène suppresseur de tumeur *TP53*) ;
- translocations impliquant le locus *MYC* sur le chromosome.

Le Groupe de Travail International sur le Myélome (IMWG) classe la présence de délétion 17p et/ou t (4; 14) et/ou t (14; 16) comme des marqueurs cytogénétiques à haut risque associés à une survie réduite des patients atteints de Myélome Multiple (Rasche L. et al., 2018).

Malgré les traitements disponibles, des études ont montré que l'efficacité de la réponse diminue avec chaque ligne de traitement supplémentaire (Palumbo A. et al., 2011). Le Myélome Multiple reste incurable, les patients rechutant continuellement au fil du temps, et est associé à une charge importante pour les patients. Dans ce contexte, le CD38 représente une cible thérapeutique prometteuse (Yong K. et al., 2016).

### Traitement d'association du Myélome Multiple avec Isatuximab

Sachant que le Myélome Multiple est un cancer hétérogène avec plusieurs sous-clones présentant une sensibilité différente à différents agents, la thérapie combinée a été une approche réussie pour améliorer les résultats cliniques. Sur la base de l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD38, ces agents sont très intéressants en tant que composant de schémas thérapeutiques combinés. Dans l'étude de recherche de dose de phase 1/2 (ClinicalTrials.gov, NCT01084252), il n'y avait pas de différence notable dans le taux de réponse entre les doses de 10 et 20 mg/kg. La dose de 20 mg/kg a été sélectionnée pour la monothérapie sur la base d'analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les études suivantes ont déterminé que 10 mg/kg était une dose appropriée pour un traitement d'association (Richter J.R. et al., 2016).

### Isatuximab en association avec des médicaments immunomodulateurs

La combinaison d'anticorps monoclonaux CD38 avec des médicaments immunomodulateurs, tels que le lénalidomide et le pomalidomide, a un effet synergique et a entraîné une augmentation de la cytotoxicité cellulaire (Cf. *L'isatuximab dans les modèles de tumeurs de souris*) (Nijhof IS. et al., 2015). Deux essais de phase 1b d'augmentation de la dose ont étudié l'association d'isatuximab avec le lénalidomide/dexaméthasone (ClinicalTrials.gov, NCT01749969) et avec le pomalidomide/dexaméthasone (ClinicalTrials.gov, NCT02283775) chez des patients atteints de Myélome Multiple (Martin T. et al., 2017).

Dans l'étude d'association lénalidomide/dexaméthasone de phase 1b, les patients atteints ont été traités par isatuximab selon deux schémas posologiques :

- 3, 5 ou 10 mg/kg toutes les deux semaines ;
- 10 ou 20 mg/kg par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines par la suite.

En association avec le lénalidomide à la dose de 25 mg du 1<sup>er</sup> au 21<sup>ème</sup> jour et la dexaméthasone à la dose de 40 mg chaque semaine.

Cinquante-sept patients avec une médiane de 5 lignes antérieures de traitement (l'intervalle était compris entre 1 et 11 lignes de traitements), dont 83% réfractaires à un traitement

antérieur par lénalidomide, ont été traités dans le cadre d'essais cliniques. L'isatuximab en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone a été généralement bien toléré, avec une seule toxicité dose-limitante de grade 3 (pneumonie) observée au schéma posologique de 20 mg/kg, qui s'est résolue après l'arrêt du traitement.

Au moins un effet indésirable de grade 3 ou plus lié au traitement a été enregistré chez 88% des patients, et 56% ont présenté un effet indésirable grave lié au traitement. Les effets indésirables les plus courants liés au traitement par isatuximab étaient les insuffisances rénales (56%), qui étaient de grade 1 voire 2 chez 84% des patients.

Le Taux de Réponse Global (TRG) au traitement était de 63% pour la cohorte ayant la dose d'isatuximab de 10 mg/kg toutes les deux semaines, de 50% pour la cohorte 10 mg/kg hebdomadaire pendant 4 semaines et toutes les 2 semaines par la suite, et 50% pour la cohorte à 20 mg/kg hebdomadaire pendant 4 semaines et toutes les semaines. De plus, l'*Objective Response Rate* (ORR) était de 52% chez 42 des patients réfractaires à la lénalidomide. La Survie Sans Progression médiane globale était de 8,5 mois (Intervalle de Confiance à 95% de 4,73 à 16,59 mois).

Les conclusions de cette étude apportent que l'association de l'isatuximab avec la lénalidomide et la dexaméthasone a fourni une activité clinique et a été bien tolérée chez les patients fortement prétraités atteints de Myélome Multiple récidivant.

Dans l'étude d'association en essais cliniques de phase 1b avec le pomalidomide et la dexaméthasone, 45 patients ayant reçu au préalable 2 lignes de traitement ou plus, y compris le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, ont reçu (Mikhael J. et al., 2019):

- isatuximab par voie intraveineuse aux doses de 5 ( $n = 8$ ), 10 ( $n = 31$ ) ou 20 ( $n = 6$ ) mg/kg par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines ;
- pomalidomide à la dose de 4 mg du 1<sup>er</sup> au 21<sup>ème</sup> jour ;
- dexaméthasone à la dose de 40 mg par semaine.

Ce schéma se présentait en cycles de 28 jours jusqu'à progression ou toxicité intolérable.

Les patients ont reçu une médiane de 3 lignes de traitement antérieures (l'intervalle était compris entre 1 et 12 lignes de traitements) et 91% étaient réfractaires à leur dernière ligne

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

de traitement, avec 82% de réfractaires au lénalidomide et 84% de réfractaires aux inhibiteurs du protéasome.

La durée médiane du traitement était de 9,6 mois et 42% des patients restaient sous traitement au moment de l'analyse de l'étude.

Les effets indésirables les plus courants comprenaient la fatigue (62%), l'infection des voies respiratoires supérieures (42%) et la dyspnée (40%). Des insuffisances rénales sont survenues chez 42% des patients. L'effet indésirable de grade 3 ou plus le plus couramment observé était la pneumonie, survenant chez 17,8% des patients.

L'*Objective Response Rate* (ORR) était de 62%, avec une durée médiane de réponse de 18,7 mois et une survie médiane sans progression (SSP) de 17,6 mois.

L'étude conclue que l'ajout d'isatuximab à un traitement par pomalidomide et dexaméthasone entraîne une activité clinique significative avec un profil d'innocuité gérable chez les patients fortement prétraités atteints de Myélome Multiple récidivant et conduit au lancement de l'essai pivot ICARIA (Richardson PG. et al., 2018).

L'étude ICARIA, internationale multicentrique, randomisée, ouverte et de phase 3, a comparée l'association isatuximab avec pomalidomide et dexaméthasone (groupe Isa-Pd) avec pomalidomide et dexaméthasone (groupe témoin) chez des patients atteints de Myélome Multiple (ClinicalTrials.gov, NCT02990338).

Un total de 307 patients atteints de Myélome Multiple résistant, ayant reçu une médiane de 3 lignes de traitement antérieures ont été recrutés. Tous les patients ont reçu du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et étaient réfractaires à la dernière thérapie. Les patients ont reçu (Attal M. et al., 2019) :

- isatuximab à 10 mg/kg en intraveineux chaque semaine pendant les 4 premières semaines, puis toutes les 2 semaines;
- pomalidomide à la dose de 4 mg par voie orale du 1<sup>er</sup> au 21<sup>ème</sup> jour ;
- dexaméthasone 40 mg (20 mg pour les patients  $\geq$  75 ans) par voie orale ou IV tous les 28 jours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.



## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les patients du groupe témoin ont reçu du pomalidomide et de la dexaméthasone selon le même schéma. Les patients ont reçu une médiane de 3 lignes de traitement antérieures (l'intervalle était compris entre 1 et 11 lignes de traitements), dont 92,5% étaient réfractaires au lénalidomide, 59% étaient réfractaires au lénalidomide lors de la dernière ligne de traitement avant l'entrée dans l'étude et 75,9% étaient réfractaires à un inhibiteur du protéasome.

Après un suivi médian de 11,6 mois, la Survie Sans Progression (SSP) était de 11,5 mois dans le groupe Isa-Pd contre 6,5 mois dans le groupe témoin. Avec un *hazard ratio* [HR] 0,596 et un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,44 et 0,81, et un indice significatif  $p = 0,001$ . Ce bénéfice de la Survie Sans Progression a été maintenu dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients âgés de plus de 75 ans, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu plus de trois lignes de traitement antérieures et les patients réfractaires au lénalidomide et/ou à un inhibiteur du protéasome.

L'*Objective Response Rate* (ORR) était de 60,4% pour le groupe Isa-Pd contre 35,3% pour le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Le taux de réponse partielle ou mieux était de 31,8% pour le groupe Isa-Pd contre 8,5% pour le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ) et une négativité résiduelle minimale de la maladie à un seuil de  $10^{-5}$  a été rapporté chez 5,2% des patients traités par Isa-Pd versus 0% dans le groupe témoin en intégrant l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT).

À la date limite d'analyse (11 octobre 2018), l'analyse de la survie globale était incomplète (99 événements), mais une tendance à l'amélioration de la survie globale dans le groupe traité par Isa-Pd a été observée par rapport au groupe témoin avec un Hazard Ratio de 0,687 et un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,461 et 1,023. La durée médiane du traitement était de 41 semaines dans le groupe Isa-Pd contre 24 semaines dans le groupe témoin (Richardson P.G. et al., 2019).

Des insuffisances rénales sous isatuximab ont été rapportées chez 38,2% des patients et 2,6% d'entre eux étant de grade 3 et 4. Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés chez 86,8% des patients traités par Isa-Pd contre 70,5% des patients traités dans le bras contrôle.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus courants étaient des infections (42,8% dans le groupe Isa-Pd contre 30,2% dans le groupe témoin) et l'anomalie biologique la plus fréquente était la neutropénie (84,9% chez les patients traités par Isa-Pd contre 70. 1% dans le bras témoin).

L'étude ICARIA conclue que l'ajout d'isatuximab a considérablement amélioré la Survie Sans Progression et l'*Objective Response Rate* (pourcentage de patients dont le cancer diminue ou disparaît après le traitement) des patients atteints de Myélome Multiple par rapport au pomalidomide et dexaméthasone, avec un profil d'innocuité gérable. Ces résultats ont permis à la FDA et l'EMA de donner leur approbation à l'isatuximab en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone dans le traitement du Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire de l'adulte ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, le 2 et le 27 Mars 2020 (Communiqué de presse de SANOFI du 27 Mars 2020).

### Isatuximab en association avec des inhibiteurs du protéasome

Dans un essai de phase 1b à augmentation de dose (ClinicalTrials.gov, NCT02332850), l'innocuité et l'efficacité de l'association de l'isatuximab avec l'inhibiteur du protéasome carfilzomib dans le Myélome Multiple récidivant a été évaluée (Chari A. et al., 2018).

Les patients ont reçu trois doses d'isatuximab en intraveineux selon les schémas posologiques suivants:

- 10 mg/kg toutes les deux semaines ( $n = 3$ ) ;
- 10 mg/kg par semaine pour quatre doses ( $n = 24$ ) ;
- 20 mg/kg par semaine pendant quatre doses ( $n = 6$ ).

Ils ont ensuite reçus des doses bihebdomadaires en association avec le carfilzomib à la dose de 27 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle aux jours suivants 1, 2, 8, 9, 15, 16 puis tous les 28 jours.

Ainsi, trente-trois patients avec une médiane de trois lignes de traitement antérieures (et un intervalle compris entre 2 et 8 lignes) ont été traités à travers les trois niveaux de dosage. Tous les patients ont déjà reçu des médicaments immunomodulateurs et du bortézomib, 45% ont déjà reçu du carfilzomib et 79% étaient doublement réfractaires. Le Taux de Réponse Globale au traitement de 60,6% a été observé à toutes les doses d'isatuximab, et 24% des patients ont obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Aucune toxicité limitant la dose ou d'effets indésirables sévères n'ont été observés. L'effet indésirable grave de grade 3 le plus fréquent étant l'hypertension avec 9% des patients traités atteints. Des insuffisances rénales de grade 1 et 2 sont survenues chez 48% des patients, mais tous ont terminé le traitement (Martin T.G. et al., 2016).

Il a été déterminé que l'association de l'isatuximab et du carfilzomib est bien tolérée et montre une activité anti Myélome Multiple récidivant encourageante.

L'isatuximab est actuellement évalué en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone chez des patients qui ont été précédemment traités avec 1 à 3 lignes de traitement (IKEMA; ClinicalTrials.gov, NCT03275285) et en association avec le bortézomib et la dexaméthasone chez des patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une transplantation (IMROZ; ClinicalTrials.gov, NCT03319667).

Le 31 Mars 2021, la FDA a approuvé l'association d'isatuximab avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement du Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire. Lors de l'étude IKEMA, ce traitement a permis de réduire de 45% le risque de progression de la maladie ou de décès, comparativement au traitement standard chez les patients en rechute après un à trois traitements antérieurs (Communiqué de presse de SANOFI du 31 Mars 2021).

### Isatuximab chez les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué

Sur la base de l'efficacité et d'un profil d'innocuité gérable des anticorps monoclonaux ciblant le CD38 chez les patients atteints de Myélome Multiple réfractaires ou ayant rechutés (MMRR), ces agents sont actuellement également étudiés en tant que lignes de traitement antérieures et chez les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiquée (MMND) (Ocio E.M. et al., 2017).

Dans l'étude de phase I/II, les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiqués et inéligible à la transplantation ont été traités lors d'une phase d'induction sous isatuximab à la dose de 10 mg/kg ou 20 mg/kg par semaine lors du cycle 1, puis une dose toutes les deux semaines pour les 11 cycles suivants. Le bortézomib est administré à 1,3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, le cyclophosphamide à la dose de 300 mg/m<sup>2</sup> et la dexaméthasone à raison de 20 mg/jour pour les cycles 1 à 12. Suivra alors une phase d'entretien composée de cycles de 4 semaines et comprenant de l'isatuximab à la dose assignée et de la dexaméthasone à 20 mg le premier jour de chaque cycles (Ocio E.M. et al., 2018).

Au 31 août 2017, 17 patients avaient été traités par isatuximab en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone. La durée médiane d'exposition était de 12 mois avec un intervalle allant de 0,2 à 22,9 mois. Quatre patients ont arrêté le traitement, deux en raison d'un effet indésirable, un en raison de la progression de la maladie et un patient a retiré son consentement. Les treize autres patients (76,5%) sont restés sous traitement. Les doses d'isatuximab ont été suspendues chez sept patients et les doses de cyclophosphamide, de bortézomib et de dexaméthasone ont été suspendues chez neuf, onze et douze patients, respectivement.

Aucune toxicité limitant la dose n'a été signalée et la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Des effets indésirables liés au traitement de tout grade sont survenus chez 100% des patients, avec des effets indésirables de grade supérieur ou égale à 3 rapportés chez 76,5% des patients. Des EI graves ont été rapportés chez cinq patients (39%) tel que des bronchospasmes, des gastro-entérites et des douleurs dorsales, des thromboses veineuses mésentériques et une mort subite (grade 5). Des insuffisances rénales ont été observées chez 47% des patients, et principalement de grade 1 et 2, sauf pour un patient de grade 3.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

L'*Objective Response Rate* était de 93% chez 15 patients évaluable, dont 73% avec un très bon taux de réponse partielle ou mieux. Les données suggèrent que l'isatuximab en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone est toléré chez les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué.

Dans la cohorte d'extension, les patients ont été traités en deux phases:

- une phase d'induction de quatre cycles de six semaines comprenant :
  - de l'isatuximab à la dose de 10 mg/kg par semaine au cycle 1, puis toutes les 2 semaines aux cycles 2 à 4 ;
  - du bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles 1 à 4;
  - du lénalidomide à 25 mg/jour pour les cycles 1 à 4;
  - et de la dexaméthasone à la dose de 20 mg/jour.
- une phase d'entretien de cycles de 4 semaines comprenant :
  - de l'isatuximab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines pour tous les cycles;
  - du lénalidomide à 25 mg/jour pour tous les cycles ;
  - de la dexaméthasone à 40 ou 20 mg pour les patients de plus de 75 ans) pour tous les cycles.

Au 22 mars 2018, 22 patients ayant reçu 1 dose ou plus d'isatuximab ont été inclus dans l'analyse de tolérance et les 14 premiers patients ayant terminé les quatre cycles d'induction ont été inclus dans les analyses d'efficacité préliminaires. L'âge médian au recrutement était de 71 ans (intervalle de 63 à 77 ans) et le nombre médian de cycles était de 5,5 (intervalle de 1 à 9).

L'analyse a montré que trois patients ont arrêté le traitement, dont deux en raison d'effet indésirable et un patient a retiré son consentement. Les 19 autres patients (soit 86%) poursuivent leur traitement. Une réduction de la dose de bortézomib, de lénalidomide et de dexaméthasone a été nécessaire chez 29%, 16% et 28% des patients, respectivement.

Des EI de tout grade sont survenus chez 86% des patients, et chez 46% des patients des effets indésirables de grade 3 ou plus étaient rapportés. Des insuffisances rénales de grade inférieur ou égal à 2 ont été observées chez 63% des patients, et un patient rapportant une insuffisance rénale de grade 3.

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

Le délai médian de première réponse était de 1,4 mois et aucun patient n'a progressé. Un statut négatif minimal de maladie résiduelle a été atteint chez 38,5% des patients et l'*Objective Response Rate* était de 93%.

Ces données intermédiaires démontrent que l'association d'isatuximab avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone est bien tolérée et montre des résultats prometteurs chez les patients atteints de Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué.

Dernièrement, l'étude IMROZ évalue l'isatuximab en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients non éligibles à la transplantation atteints de Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué.

### Conclusion

Le Myélome Multiple est un cancer hématologique important et présentant des formes graves. Bien qu'incurable, il existe plusieurs traitements disponibles, autres qu'une autogreffe de cellules souches à laquelle tous les patients ne peuvent être éligibles.

Les anticorps monoclonaux, de par leurs multiples mécanismes d'action et leur spécificité de ciblage suscitent un intérêt thérapeutique grandissant notamment dans ce type de pathologies.

Le traitement anti-CD38 a donné des résultats sans précédent dans le Myélome Multiple par rapport aux traitements antérieurs à base d'inhibiteurs du protéasome, de médicaments immunomodulateurs et de chimiothérapie. Les études précliniques et cliniques indiquent que le CD38 représente une cible sûre pour les approches immunothérapeutiques en association avec des agents de chimiothérapie conventionnels. Les essais cliniques en cours continuent d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple Réfractaire ou en Rechute et dans le Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué.

L'isatuximab et le daratumumab induisent tous deux les mêmes effets apoptotiques sur les cellules malignes du plasmocytome, cependant, l'isatuximab démontre une puissante induction de l'activité apoptotique directe. En outre, l'une des principales caractéristiques de l'isatuximab est sa capacité à inhiber l'activité ectoenzymatique du CD38.

Le développement de thérapies anti-CD38 de nouvelle génération avec des modes d'action optimisés pourrait conduire à un ciblage plus efficace de CD38. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes de résistance aux anti-CD38. Le développement de biomarqueurs et de nouveaux schémas thérapeutiques de base avec des anticorps anti-CD38 pour le traitement du Myélome Multiple pourrait contribuer à optimiser et à personnaliser les options thérapeutiques des patients.

## Bibliographie

1. Deaglio S., Mehta K., Malavasi F. CD38 humain: Une histoire évolutive (r) des enzymes et des récepteurs. *Leuk. Res.* 2001; 25 : 1–12. doi: 10.1016 / S0145-2126 (00) 00093-X. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
2. Deaglio S., Vaisitti T., Billington R., Bergui L., Omede P., Genazzani AA, Malavasi F. CD38 / CD19: Un complexe de signalisation dépendant du radeau lipidique dans les cellules B humaines. *Sang.* 2007; 109 : 5390–5398. doi: 10.1182 / blood-2006-12-061812. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
3. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A., Ferrero E., Horenstein AL, Ortolan E., Vaisitti T., Aydin S. Evolution et fonction de la famille de gènes ADP ribosyl cyclase / CD38 en physiologie et pathologie. *Physiol. Rev.* 2008; 88 : 841–886. doi: 10.1152 / physrev.00035.2007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Lee HC, Aarhus R., Levitt D. La structure cristalline de l'ADP-ribose cyclique. *Nat. Struct. Biol.* 1994; 1 : 143-144. doi: 10.1038 / nsb0394-143. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Lee HC, Walseth TF, Bratt GT, Hayes RN, Clapper DL Détermination structurale d'un métabolite cyclique de NAD + avec une activité de mobilisation intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 : 1608-1615. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Lee HC, Aarhus R. Un dérivé du NADP mobilise les réserves de calcium insensibles à l'inositol trisphosphate et à l'ADP-ribose cyclique. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 : 2152–2157. doi: 10.1074 / jbc.270.5.2152. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Van de Donk NW, anticorps Usmani SZ CD38 dans le myélome multiple: mécanismes d'action et modes de résistance. *Devant. Immunol.* 2018; 9 : 2134. doi: 10.3389 / fimmu.2018.02134. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T., Lammerts van Bueren JJ, Ahmadi T., Sasser AK, Lokhorst HM, Parren PW Anticorps monoclonaux ciblant le CD38 dans les hémopathies malignes et au-delà. *Immunol. Rev.* 2016; 270 : 95-112. doi: 10.1111 / imr.12389. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



9. Darzalex [Notice d'emballage] Janssen Biotech, Inc .; Horsham, PA, États-Unis: 2015. [ [Google Scholar](#) ]
10. Overdijk MB, Jansen JH, Nederend M., Lammerts van Bueren JJ, Groen RW, Parren PW, Leusen JH, Boross P. L'anticorps monoclonal CD38 thérapeutique daratumumab induit la mort cellulaire programmée via la réticulation médiée par le récepteur Fcγ3. *J. Immunol.* 2016; 197 : 807–813. doi: 10.4049 / jimmunol.1501351. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Lammerts van Bueren J., Jakobs D., Kaldenhoven N., Roza M., Hiddingh S., Meesters J., Voorhorst M., Gresnigt E., Wiegman L., Ortiz Buijsse A., et al. Comparaison directe in vitro du daratumumab avec des analogues de substitution des anticorps CD38 MOR03087, SAR650984 et Ab79. *Sang.* 2014; 124 : 3474. doi: 10.1182 / blood.V124.21.3474.3474. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
12. Jiang H., Acharya C., An G., Zhong M., Feng X., Wang L., Dasilva N., Song Z., Yang G., Adrian F., et al. SAR650984 induit directement la mort cellulaire de myélome multiple via des voies associées aux lysosomes et à l'apoptose, qui est encore renforcée par le pomalidomide. *Leucémie.* 2016; 30 : 399–408. doi: 10.1038 / leu.2015.240. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
13. Deckert J., Wetzel MC, Bartle LM, Skaletskaya A., Goldmacher VS, Vallee F., Zhou-Liu Q., Ferrari P., Pouzieux S., Lahoute C., et al. SAR650984, un nouvel anticorps humanisé ciblant le CD38, démontre une puissante activité antitumorale dans des modèles de myélome multiple et d'autres hémopathies malignes CD38 +. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 : 4574–4583. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-14-0695. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. De Weers M., Tai YT, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T., Jacobs DC, Oomen LA, Peipp M., Valerius T., Slootstra JW, et al. Le daratumumab, un nouvel anticorps monoclonal CD38 humain thérapeutique, induit la destruction du myélome multiple et d'autres tumeurs hématologiques. *J. Immunol.* 2011; 186 : 1840–1848. doi: 10.4049 / jimmunol.1003032. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
15. Lee HC Structure et fonctions enzymatiques du CD38 humain. *Mol. Med.* 2006; 12 : 317–323. doi: 10.2119 / 2006-00086.Lee. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

16. Cai T., Wetzel MC, Nicolazzi C., Vallee F., Deckert J., Dumontet C., Plesa A., Kannt A., Mikol V., Chiron M., et al. Caractérisation préclinique de SAR650984, un anticorps humanisé anti-CD38 pour le traitement du myélome multiple; Actes du 14e atelier international sur le myélome (IMW); Kyoto, Japon. 3-7 avril 2013; p. 288. [ [Google Scholar](#) ]
17. Moreno L., Perez C., Zabaleta A., Manrique I., Alignani D., Ajona D., Blanco L., Lasa M., Maiso P., Rodriguez I., et al. Le mécanisme d'action de l'anticorps monoclonal anti-CD38 isatuximab dans le myélome multiple. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 : 3176–3187. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-18-1597. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
18. Horenstein AL, Chillemi A., Quarona V., Zito A., Roato I., Morandi F., Marimpietri D., Bolzoni M., Toscani D., Oldham RJ, et al. Ectoenzymes NAD<sup>+</sup>-métabolisant dans le remodelage des interactions tumeur-hôte: le modèle de myélome humain. *Cellules.* 2015; 4 : 520-537. doi: 10.3390 / cellules 4030520. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
19. Korde N., Kristinsson SY, Landgren O. Gammopathie monoclonale d'importance indéterminée (MGUS) et myélome multiple couvant (SMM): nouvelles connaissances biologiques et développement de stratégies de traitement précoce. *Sang.* 2011; 117 : 5573–5581. doi: 10.1182 / blood-2011-01-270140. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
20. Rasche L., Kortum KM, Raab MS, Weinhold N. L'impact de l'hétérogénéité tumorale sur les diagnostics et les nouvelles stratégies thérapeutiques dans le myélome multiple. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 : 1248. doi: 10.3390 / ijms20051248. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
21. Kalff A., Spencer A. La translocation t (4; 14) et la surexpression de FGFR3 dans le myélome multiple: implications pronostiques et stratégies cliniques actuelles. *Blood Cancer J.* 2012; 2 : e89. doi: 10.1038 / bcj.2012.37. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Morandi F., Horenstein AL, Costa F., Giuliani N., Pistoia V., Malavasi F. CD38: Une cible pour les approches immunothérapeutiques dans le myélome multiple. *Devant. Immunol.* 2018; 9 : 2722. doi: 10.3389 / fimmu.2018.02722. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

23. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., Lokhorst HM, Goldschmidt H., Rosinol L., Richardson P., Caltagirone S., Lahuerta JJ, Facon T., et al. Système international de stadification révisé pour le myélome multiple: un rapport du groupe de travail international sur le myélome. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 : 2863-2869. doi: 10.1200 / JCO.2015.61.2267. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
24. Rajkumar SV Myélome multiple: mise à jour 2016 sur le diagnostic, la stratification des risques et la prise en charge. *Un m. J. Hematol.* 2016; 91 : 719–734. doi: 10.1002 / ajh.24402. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
25. Kazandjian D. Épidémiologie et survie du myélome multiple: une tumeur maligne unique. *Semin. Oncol.* 2016; 43 : 676-681. doi: 10.1053 / j.seminoncol.2016.11.004. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
26. Rajkumar SV, Kumar S. Myélome multiple: diagnostic et traitement. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91 : 101-119. doi: 10.1016 / j.mayocp.2015.11.007. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
27. Cowan AJ, Allen C., Barac A., Basaleem H., Bensenor I., Curado MP, Foreman K., Gupta R., Harvey J., Hosgood HD, et al. Fardeau mondial du myélome multiple: une analyse systématique pour l'étude de la charge mondiale de la maladie 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4 : 1221-1227. doi: 10.1001 / jamaoncol.2018.2128. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
28. Palumbo A., Anderson K. Myélome multiple. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 : 1046-1060. doi: 10.1056 / NEJMra1011442. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
29. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A., Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D., Russell SJ, Lust JA, et al. Amélioration de la survie dans le myélome multiple et impact des nouvelles thérapies. *Sang.* 2008; 111 : 2516–2520. doi: 10.1182 / blood-2007-10-116129. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Coriu D., Dytfeld D., Niepel D., Spicka I., Markuljak I., Mihaylov G., Ostojic-Kolonic S., Fink L., Toka K., Björklöf K. Pratique de gestion du myélome multiple dans le monde réel tendances et résultats dans certains pays d'Europe centrale et orientale. *Pol. Cambre. Interne. Med.* 2018; 128 : 500-511. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

31. Jagannath S., Roy A., Kish J., Lunacsek O., Globe D., Eaddy M., Kuriakose E., Willey J., Butler-Bird S., Siegel D. survie sans progression dans le myélome multiple récidivant / réfractaire parmi les pratiques d'oncologie de la communauté américaine. *Expert Rev. Hematol.* 2016; 9 : 707–717. doi: 10.1080 / 17474086.2016.1195254. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
32. Yong K., Delforge M., Driessen C., Fink L., Flinois A., Gonzalez-McQuire S., Safaei R., Karlin L., Mateos M., Raab M., et al. Myélome multiple: résultats pour les patients dans la pratique du monde réel. *Br. J. Haematol.* 2016; 175 : 252-264. doi: 10.1111 / bjh.14213. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
33. Van de Donk N., Richardson PG, Malavasi F. anticorps CD38 dans le myélome multiple: retour vers le futur. *Sang.* 2018; 131 : 13–29. doi: 10.1182 / blood-2017-06-740944. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
34. Dimopoulos MA, Bringhen S., Anttila P., Capra M., Cavo M., Cole CE, Gasparetto CJ, Hungria VTM, Jenner M., Vorobyev V., et al. Résultats d'une étude de phase II sur l'isatuximab en monothérapie et en association avec la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple récidivant / réfractaire. *Sang.* 2018; 132 : 155. doi: 10.1182 / sang-2018-155. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
35. Martin T., Strickland S., Glenn M., Charpentier E., Guillemin H., Hsu K., Mikhael J. Essai de phase I de l'isatuximab en monothérapie dans le traitement du myélome multiple réfractaire. *Cancer du sang J.* 2019; 9 : 41. doi: 10.1038 / s41408-019-0198-4. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
36. Richter JR, Martin T., Vij R., Cole C., Atanackovic D., Zonder JA, Kaufman JL, Mikhael J., Bensinger W., Dimopoulos MA, et al. Mise à jour des données d'un essai de recherche de dose de phase II d'isatuximab en monothérapie (SAR650984, mAb anti-CD38) dans le myélome multiple récidivant / réfractaire (RRMM) *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 : 8005. doi: 10.1200 / JCO.2016.34.15\_suppl.8005. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
37. Iida S., Sunami K., Ri M., Matsumoto M., Shimazaki C., Asaoku H., Shibayama H., Ishizawa K., Takamatsu H., Ikeda T., et al. Etude de phase 1/2 sur l'isatuximab en monothérapie pour le myélome multiple récidivant et / ou réfractaire chez des patients japonais: PF623. *HemaSphere.* 2019; 3 : 265. doi: 10.1097 / 01.HS9.0000560780.40516.f9. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

38. Van der Veer MS, de Weers M., van Kessel B., Bakker JM, Wittebol S., Parren PW, Lokhorst HM, Mutis T. anticorps monoclonal CD38 humain daratumumab. *Haematologica*. 2011; 96 : 284-290. doi: 10.3324 / hématol.2010.030759. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
39. Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, van Kessel B., Bloem AC, van Velzen J., de Jong-Korlaar R., Yuan H., Noort WA, Klein SK, et al. La régulation à la hausse de l'expression de CD38 sur les cellules de myélome multiple par l'acide tout-trans rétinolique améliore l'efficacité du daratumumab. *Leucémie*. 2015; 29 : 2039-2049. doi: 10.1038 / leu.2015.123. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
40. Van der Veer MS, de Weers M., van Kessel B., Bakker JM, Wittebol S., Parren PW, Lokhorst HM, Mutis T. L'anticorps thérapeutique CD38 humain daratumumab améliore l'effet anti-myélome des multi- thérapies médicamenteuses. *Blood Cancer J*. 2011; 1 : e41. doi: 10.1038 / bcj.2011.42. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
41. Martin T., Baz R., Benson DM, Lendvai N., Wolf J., Munster P., Lesokhin AM, Wack C., Charpentier E., Campana F., et al. Une étude de phase 1b sur l'isatuximab plus la lénalidomide et la dexaméthasone pour le myélome multiple récidivant / réfractaire. *Sang*. 2017; 129 : 3294–3303. doi: 10.1182 / blood-2016-09-740787. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Mikhael J., Richardson P., Usmani SZ, Raje N., Bensinger W., Karanes C., Campana F., Kanagavel D., Dubin F., Liu Q., et al. Une étude de phase 1b sur l'isatuximab plus pomalidomide / dexaméthasone dans le myélome multiple récidivant / réfractaire. *Sang*. 2019; 134 : 123–133. doi: 10.1182 / blood-2019-02-895193. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. Attal M., Richardson PG, Raikumar SV, San-Miguel JF, Beksac M., Spicka I., Leleu X., Schjesvold F., Moreau P., Dimopoulos MA, et al. Isatuximab plus pomalidomide et dexaméthasone à faible dose versus pomalidomide et dexaméthasone à faible dose dans le myélome multiple récidivant et réfractaire: étude de phase 3, randomisée, multicentrique et ouverte *Lancette*. 2019 doi: 10.1016 / S0140-6736 (19) 32556-5. dans la presse. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

44. Richardson PG, Attal M., Campana F., Le-Guenec S., Hui AM, Risse ML, Corzo K., Anderson KC Isatuximab plus pomalidomide / dexaméthasone versus pomalidomide / dexaméthasone dans le myélome multiple récidivant / réfractaire: ICARIA Phase III étudier le design. *Future Oncol.* 2018; 14 : 1035-1047. doi: 10.2217 / fon-2017-0616. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Richardson PG, Attal M., Rajkumar SV, Miguel JS, Beksac M., Spicka I., Leleu X., Schjesvold F., Moreau P., Dimopoulos MA, et al. Une étude de phase III randomisée, ouverte et multicentrique comparant l'isatuximab, le pomalidomide et la dexaméthasone à faible dose au pomalidomide et à la dexaméthasone à faible dose chez des patients atteints de myélome multiple récidivant / réfractaire (RRMM) *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 : 8004. [ [Google Scholar](#) ]
46. Chari A., Richter JR, Shah N., Wong SWK, Jagannath S., Cho HJ, Biran N., Wolf J., Parekh SS, Munster PN, et al. Etude de phase Ib de l'isatuximab + carfilzomib dans le myélome multiple récidivant et réfractaire (RRMM) *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 : 8014. doi: 10.1200 / JCO.2018.36.15\_suppl.8014. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Martin TG, Mannis GN, Chari A., Munster P., Campana F., Hui A.-M., étude de phase Ib de Wolf JL sur l'isatuximab et le carfilzomib dans le myélome multiple réfractaire et récidivant. *Sang.* 2016; 128 : 2111. doi: 10.1182 / blood.V128.22.2111.2111. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
48. Ocio EM, Brinchen S., Oliva S., Rodriguez-Otero P., Kanagavel D., Oprea C., Wei V., Doroumian S., Martinez-Lopez J. Une étude de phase Ib de l'isatuximab en association avec le bortézomib , cyclophosphamide et dexaméthasone (VCDI) chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à la transplantation. *Sang.* 2017; 130 : 3160. [ [Google Scholar](#) ]
49. Ocio EM, Rodriguez Otero P., Brinchen S., Oliva S., Nogai A., Attal M., Moreau P., Kanagavel D., Fitzmaurice TF, Wu J., et al. Résultats préliminaires d'une étude de phase I sur l'isatuximab (ISA) en association avec le bortézomib, le lénalidomide, la dexaméthasone (VRd) et chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué (NDMM) non éligibles à une greffe. *Sang.* 2018; 132 : 595. doi: 10.1182 / sang-2018-99-111244. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

50. Di Gaetano R., Gasparetto V., Padoan A., Callegari B., Candiotta L., Sanzari MC, Scapinello A., Tagariello G. Cytométrie en flux CD4<sup>+</sup> CD26<sup>-</sup> Sous-ensemble de lymphocytes CD38<sup>+</sup> dans le microenvironnement du lymphome hodgkinien- ganglions lymphatiques affectés. *Ann. Hématol.* 2014; 93 : 1319–1326. doi: 10.1007 / s00277-014-2044-x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
51. Zaja F., Tabanelli V., Agostinelli C., Calleri A., Chiappella A., Varettoni M., Luigi Zinzani P., Volpetti S., Sabbatini E., Fanin R., et al. Expression de CD38, BCL-2, PD-1 et PD-1L dans le lymphome nodal périphérique à cellules T: biomarqueurs possibles pour de nouvelles thérapies ciblées? *Un m. J. Hematol.* 2017; 92 : E1-E2. doi: 10.1002 / ajh.24571. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Overdijk MB, Verploegen S., Bogels M., van Egmond M., Lammerts van Bueren JJ, Mutis T., Groen RW, Breij E., Martens AC, Bleeker WK, et al. La phagocytose médiée par les anticorps contribue à l'activité antitumorale de l'anticorps thérapeutique daratumumab dans le lymphome et le myélome multiple. *MAbs.* 2015; 7 : 311–321. doi: 10.1080 / 19420862.2015.1007813. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
53. Matas-Céspedes A., Vidal-Crespo A., Rodriguez V., Roue G., Campo E., Colomer D., van Bueren JL, Bakker JM, Wiestner A., Parren PWHI, et al. Daratumumab, un nouvel anticorps monoclonal humain anti-CD38 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien à cellules B. *Sang.* 2012; 120 : 3935. doi: 10.1182 / blood.V120.21.3935.3935. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
54. Mustafa N., Nee HFA, Lee XTJ, Jin W., Yu Y., Chen Y., Yang J., Chng WJ Daratumumab cible efficacement le lymphome à cellules NK / T avec une expression CD38 élevée. *Sang.* 2017; 130 : 2814. [ [Google Scholar](#) ]
55. Paulus A., Akhtar S., Bashir Y., Paulus SM, Yousaf H., Roy V., Ailawadhi S., Ansell S., Witzig TE, Chanan-Khan AA La résistance aux médicaments modifie l'expression du CD38 et la réponse in vitro à daratumumab dans les cellules de macroglobulinémie de Waldenstrom. *Sang.* 2016; 128 : 3018. doi: 10.1182 / blood.V128.22.3018.3018. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
56. Salles G., Gopal AK, Minnema MC, Wakamiya K., Feng H., Schechter JM, Wang M. Étude de phase 2 du daratumumab dans le lymphome à cellules du manteau récidivant / réfractaire, le

lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome folliculaire . *Clin. Lymphome Myélome Leuk.* 2019; 19 : 275-284. doi: 10.1016 / j.clml.2018.12.013. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

57. Kim W.-S., Eom H.-S., Yeh S.-P., Cho S.-G., Heo DS, Kim JS, Yao M., Zhu J., Gao G., Zhang L., et coll. Daratumumab en monothérapie pour les patients atteints d'un lymphome tueur naturel / à cellules T (NKTCL) en rechute ou réfractaire (R / R), de type nasal: étude de phase 2 en ouvert, à un seul bras et multicentrique. *Sang.* 2018; 132 : 1617. doi: 10.1182 / sang-2018-99-111885. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

58. Wu Y., Chen W., Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution et perspective pour le blocage, le renversement ou l'inhibition de l'immunothérapie du cancer. *Devant. Immunol.* 2019; 10 : 2022. doi: 10.3389 / fimmu.2019.02022. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

59. Chen L., Diao L., Yang Y., Yi X., Rodriguez BL, Li Y., Villalobos PA, Cascone T., Liu X., Tan L., et al. Immunosuppression médiée par CD38 en tant que mécanisme d'échappée des cellules tumorales du blocage PD-1 / PD-L1. *Cancer Discov.* 2018; 8 : 1156-1175. doi: 10.1158 / 2159-8290.CD-17-1033. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

60. Chen LM, Byers LA, Ullrich S., Wistuba II, Qin XF, Gibbons DL CD38 comme nouveau point de contrôle immunitaire et mécanisme de résistance au blocage de l'axe PD-1 / PD-L1. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 : 79. doi: 10.1200 / JCO.2017.35.7\_suppl.79. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

61. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B., Perez JJ, Bottcher S., Wind H., Sanoja L., Puig N., Lecomte Q., Vidriales MB, et al. Immunophénotype des plasmocytes normaux vs myélome: Vers les spécifications du panel d'anticorps pour la détection MRD dans le myélome multiple. *Cytométrie B Clin. Cytom.* 2016; 90 : 61–72. doi: 10.1002 / cyto.b.21265. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

62. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM La génération de cellules plasmiques sécrétant des anticorps. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 : 160-171. doi: 10.1038 / nri3795. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



63. Rostaing LP, Malvezzi P. HLA-transplantation rénale incompatible - Vaut-il le risque? *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 : 982–984. doi: 10.1056 / NEJMe1601379. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
64. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., Jadhav D., Klarenbach S., Gill J. Revue systématique: transplantation rénale comparée à la dialyse dans des résultats cliniquement pertinents. *Un m. J. Transplant.* 2011; 11 : 2093-2109. doi: 10.1111 / j.1600-6143.2011.03686.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
65. Lefaucheur C., Loupy A., Hill GS, Andrade J., Nochy D., Antoine C., Gautreau C., Charron D., Glotz D., Suberbielle-Boissel C. Les anticorps HLA spécifiques aux donneurs préexistants prédisent l'issue en transplantation rénale. *Confiture. Soc. Nephrol.* 2010; 21 : 1398-1406. doi: 10.1681 / ASN.2009101065. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
66. Patel R., Terasaki PI Signification du test de test croisé positif en transplantation rénale. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 : 735–739. doi: 10.1056 / NEJM196904032801401. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Everly MJ, Terasaki PI L'état de la thérapie pour l'élimination des cellules plasmatiques productrices d'alloanticorps en transplantation. *Semin. Immunol.* 2012; 24 : 143-147. doi: 10.1016 / j.smim.2011.08.014. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Lemy A., Toungouz M., Abramowicz D. Bortezomib: Un nouvel acteur de la désensibilisation pré et post transplantation? *Nephrol. Cadran. Transplantation.* 2010; 25 : 3480–3489. doi: 10.1093 / ndt / gfq502. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Kwun J., Maignon M., Manook M., Guendouz S., Audard V., Kheav D., Pouillot E., Gautreau C., Ezekian B., Bodez D., et al. Daratumumab dans la transplantation rénale sensibilisée: potentiels et limites de l'utilisation expérimentale et clinique. *Confiture. Soc. Nephrol.* 2019; 30 : 1206-1219. doi: 10.1681 / ASN.2018121254. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Jordan SC, Vescio R., Toyoda M., Ammerman N., Huang E., Peng A., Sethi S., Najjar R., Lim K., Vo A. Daratumumab pour le traitement du rejet par anticorps dans un receveur de greffe de rein. *Un m. J. Transplant.* 2019; 19 : 1062. [ [Google Scholar](#) ]

71. Casneuf T., Xu X., Adams H., Axel A., Chiu C., Khan I., Ahmadi T., Yan X., Lonial S., Plesner T., et al. Effets du daratumumab sur les cellules tueuses naturelles et impact sur les résultats cliniques du myélome multiple récidivant ou réfractaire. *Blood Adv.* 2017; 1 : 2105-2114. doi: 10.1182 / bloodadvances.2017006866. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
72. Janssen soumet une demande à la FDA américaine pour obtenir l'approbation de la nouvelle formulation sous-cutanée de DARZALEX® (Daratumumab). [(consulté le 18 novembre 2019)]; Disponible en ligne: <https://www.janssen.com/janssen-submits-application-us-fda-seeking-approval-new-darzalex-daratumumab-subcutaneous> .
73. Mateos MV, Nahi H., Legiec W., Grosicki S., Vorobyev V., Spicka I., Hungria V., Korenkova S., Bahlis NJ, Flogegard M., et al. Efficacité et sécurité de l'étude de phase 3 randomisée, ouverte, de non-infériorité, de l'administration sous-cutanée (SC) versus intraveineuse (IV) de daratumumab (DARA) chez des patients (pts) atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire (RRMM): COLUMBA. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 : 8005. [ [Google Scholar](#) ]
74. Boxhammer R., Weirather J., Steidl S., Endell J. MOR202, un anticorps monoclonal anti-CD38 humain, médie une puissante activité tumoricide in vivo et montre une efficacité synergique en combinaison avec différents composés antinéoplasiques. *Sang.* 2015; 126 : 3015. doi: 10.1182 / blood.V126.23.3015.3015. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Endell J., Boxhammer R., Wurzenberger C., Ness D., Steidl S. L'activité de MOR202, un anticorps anti-CD38 entièrement humain, est complémentée par ADCP et est renforcée de manière synergique par le lénalidomide in vitro et in vivo. *Sang.* 2012; 120 : 4018. doi: 10.1182 / blood.V120.21.4018.4018. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Endell J., Samuelsson C., Boxhammer R., Strauss S., Steidl S. Effet de MOR202, un anticorps CD38 humain, en combinaison avec le lénalidomide et le bortézomib, sur la lyse osseuse et la charge tumorale dans un modèle physiologique de myélome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 : 8078. doi: 10.1200 / jco.2011.29.15\_suppl.8078. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
77. Raab MS, Goldschmidt H., Agis H., Blau I., Einsele H., Engelhardt MM, Ferstl B., Gramatzki M., Röllig C., Weisel K., et al. Une étude de phase I / IIa de l'anticorps anti-CD38 humain MOR202 (MOR03087) dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire (rrMM) *J.*

*Clin. Oncol.* 2015; 33 : 8574. doi: 10.1200 / jco.2015.33.15\_suppl.8574. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

78. Raab MS, Chatterjee M., Goldschmidt H., Agis H., Blau IW, Einsele H., Engelhardt MM, Ferstl B., Gramatzki M., Röllig C., et al. MOR202 seul et en association avec le pomalidomide ou le lénalidomide dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire: données provenant de cohortes cliniquement pertinentes issues d'une étude de phase I / IIa. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 : 8012. doi: 10.1200 / JCO.2016.34.15\_suppl.8012. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

79. Takeda R&D Investor Day 2018. [(consulté le 27 septembre 2019)]; Disponible en ligne: [https://www.takeda.com/siteassets/system/investors/report/quarterlyannouncement\\_s/fy2018/0\\_full\\_deck\\_boston\\_e.pdf](https://www.takeda.com/siteassets/system/investors/report/quarterlyannouncement_s/fy2018/0_full_deck_boston_e.pdf).

80. Smithson G., Zalevsky J., Korver W., Roepcke S., Dahl M., Zhao L., Yuan J., McLean L., Elias K. TAK-079 est un anticorps monoclonal de haute affinité qui médie efficacement CD38 + épuisement cellulaire. *J. Immunol.* 2017; 198 : 224–320. [ [Google Scholar](#) ]

81. Fedyk ER, Berg D., Smithson G., Estevam J., Mclean L., Allikmets K., Palumbo A. Une seule administration de l'anticorps cytolytique CD38 TAK-079 à des sujets sains: Tolérabilité, pharmacocinétique et pharmacodynamique. *Sang.* 2018; 132 : 3249. doi: 10.1182 / sang-2018-99-112916. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

82. Nijhof IS, Casneuf T., van Velzen J., van Kessel B., Axel AE, Syed K., Groen RW, van Duin M., Sonneveld P., Minnema MC, et al. Les inhibiteurs de l'expression et du complément de CD38 affectent la réponse et la résistance au traitement par daratumumab dans le myélome. *Sang.* 2016; 128 : 959–970. doi: 10.1182 / blood-2016-03-703439. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

83. Song Z., Yang G., Wang A., Greco R., Theilhaber J., Shehu E., Ajona D., Paiva B., Zhu C., Wiederschain D., et al. Résumé 2966: La destruction des cellules de myélome multiple induite par l'isatuximab par les fonctions effectrices dépend de l'expression de CD38 et des inhibiteurs du complément. *Cancer Res.* 2019; 79 : 2966. [ [Google Scholar](#) ]

84. Krejcik J., Frerichs KA, Nijhof IS, van Kessel B., van Velzen JF, Bloem AC, Broekmans MEC, Zweegman S., van Meerloo J., Musters RJP, et al. Les monocytes et les granulocytes réduisent les niveaux d'expression de CD38 sur les cellules myélomateuses chez les patients traités par

daratumumab. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 : 7498–7511. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-17-2027. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

85. Dimopoulos MA, Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N., Orlowski RZ, Komarnicki M., Suzuki K., et al. Daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone pour le myélome multiple. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 : 1319–1331. doi: 10.1056 / NEJMoa1607751. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

86. Mateos M.-V., Sonneveld P., Hungria VTM, Nooka AK, Estell J., Barreto WG, Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Weisel K., et al. Efficacité et sécurité du daratumumab, du bortézomib et de la dexaméthasone (D-Vd) par rapport au bortézomib et à la dexaméthasone (Vd) chez les patients en première rechute: mise à jour de deux ans de Castor. *Sang.* 2018; 132 : 3270. doi: 10.1182 / sang-2018-99-112554. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

87. Weisel KC, San Miguel J., Cook G., Leiba M., Suzuki K., Kumar S., Cavo M., Avet-Loiseau H., Quach H., Hungria V., et al. Efficacité du daratumumab en association avec le lénalidomide plus dexaméthasone (DRd) ou le bortézomib plus dexaméthasone (DVd) dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire (RRMM) en fonction du statut de risque cytogénétique. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 : 8006. doi: 10.1200 / JCO.2017.35.15\_suppl.8006. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

88. Chari A., Suvannasankha A., Fay JW, Arnulf B., Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, Weiss BM, Krishnan A., Lentzsch S., Comenzo R., et al. Daratumumab plus pomalidomide et dexaméthasone dans le myélome multiple récidivant et / ou réfractaire. *Sang.* 2017; 130 : 974–981. doi: 10.1182 / blood-2017-05-785246. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

89. Facon T., Kumar S., Plesner T., Orlowski RZ, Moreau P., Bahlis N., Basu S., Nahi H., Hulin C., Quach H., et al. Daratumumab plus lénalidomide et dexaméthasone pour le myélome non traité. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 : 2104-2115. doi: 10.1056 / NEJMoa1817249. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

90. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M., Suzuki K., Jakubowiak A., Knop S., Doyen C., Lucio P., Nagy Z., Kaplan P., et al. Daratumumab plus bortézomib, melphalan et prednisone pour le

myélome non traité. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 : 518-528. doi: 10.1056 / NEJMoa1714678. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

91. Moreau P., Attal M., Hulin C., Arnulf B., Belhadj K., Benboubker L., Bene MC, Broijl A., Caillon H., Caillot D., et al. Bortézomib, thalidomide et dexaméthasone avec ou sans daratumumab avant et après la transplantation autologue de cellules souches pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué (CASSIOPEIA): étude de phase 3, randomisée et ouverte. *Lancette.* 2019; 394 : 29–38. doi: 10.1016 / S0140-6736 (19) 31240-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

92. Casneuf T., Lysaght A., LeFave C., Bald J., Weiss B., van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Ahmadi T., Sasser AK Analyse protéomique sérique de sujets atteints de myélome multiple traités par daratumumab en monothérapie. *Sang.* 2015; 126 : 1837. doi: 10.1182 / blood.V126.23.1837.1837. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

93. Atanackovic D., Yousef S., Shorter C., Tantravahi SK, Steinbach M., Iglesias F., Sborov D., Radhakrishnan SV, Chiron M., Miles R., et al. Effet de la vaccination in vivo chez les patients atteints de myélome multiple traités par l'anticorps monoclonal isatuximab. *Leucémie.* 2019: 1–5. doi: 10.1038 / s41375-019-0536-3. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

94. Goldschmidt H., Ashcroft J., Szabo Z., Garderet L. Naviguer dans le paysage du traitement du myélome multiple: quelles combinaisons utiliser et quand? *Ann. Hématol.* 2019; 98 : 1–18. doi: 10.1007 / s00277-018-3546-8. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

95. Guillerey C., Ferrari de Andrade L., Vuckovic S., Miles K., Ngiow SF, Yong MC, Teng MW, Colonna M., Ritchie DS, Chesi M., et al. L'immunosurveillance et le traitement du myélome multiple dépendent du CD226. *J. Clin. Investir.* 2015; 125 : 2904. doi: 10.1172 / JCI82646. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

96. Liu J., Hamrouni A., Wolowiec D., Coiteux V., Kuliczkowski K., Hetuin D., Saudemont A., Quesnel B. Les cellules plasmiques de patients atteints de myélome multiple expriment B7-H1 (PD-L1) et augmentent expression après stimulation avec des ligands IFN- {gamma} et TLR via une voie dépendante de MyD88, TRAF6 et MEK. *Sang.* 2007; 110 : 296-304. doi: 10.1182 / blood-2006-10-051482. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

97. Paiva B., Azpilikueta A., Puig N., Ocio EM, Sharma R., Oyajobi BO, Labiano S., San-Segundo L., Rodriguez A., Aires-Mejia I., et al. Présence de PD-L1 / PD-1 dans le microenvironnement tumoral et activité du blocage de PD-1 dans le myélome multiple. *Leucémie*. 2015; 29 : 2110-2113. doi: 10.1038 / leu.2015.79. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
98. Tamura H., Ishibashi M., Yamashita T., Tanosaki S., Okuyama N., Kondo A., Hyodo H., Shinya E., Takahashi H., Dong H., et al. Les cellules stromales de la moelle induisent l'expression de B7-H1 sur les cellules de myélome, générant des caractéristiques agressives dans le myélome multiple. *Leucémie*. 2013; 27 : 464–472. doi: 10.1038/leu.2012.213. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
99. Yousef S., Marvin J., Steinbach M., Langemo A., Kovacovics T., Binder M., Kroger N., Luetkens T., Atanackovic D. La molécule immunomodulatrice PD-L1 est exprimée sur les plasmocytes malins et le myélome -propagation de cellules pré-plasmatisques dans la moelle osseuse des patients atteints de myélome multiple. *Cancer du sang J*. 2015; 5 : e285. doi: 10.1038 / bcj.2015.7. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
100. Thanendrarajan S., Puryear J., Schinke CD, van Rhee F., Zangari M., Mathur P., Mohan M., Susanibar S., Jo Kamimoto J., Hoque S., et al. Nivolumab pour le traitement du myélome multiple avancé, réfractaire et à haut risque. *Sang*. 2017; 130 : 1858. [ [Google Scholar](#) ]
101. Franssen LE, Mutis T., Lokhorst HM, van de Donk NWCJ Immunothérapie dans le myélome: où en sommes-nous? *Ther. Adv. Hématol*. 2019; 10 : 2040620718822660. doi: 10.1177 / 2040620718822660. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
102. Abramson H. Anticorps monoclonaux pour le traitement du myélome multiple: une mise à jour. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 : 3924. doi: 10.3390 / ijms19123924. [ [Article gratuit de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
103. Nijhof IS, Groen RWJ, Noort WA, van Kessel B., de Jong-Korlaar R., Bakker J., van Bueren JLL, Parren PWHI, Lokhorst HM, van de Donk NWCJ, et al. Preuve préclinique du potentiel thérapeutique de l'immunochimiothérapie ciblée sur CD38 chez les patients atteints de myélome multiple réfractaires au lénalidomide et au bortézomib. *Clin. Cancer Res*. 2015; 21 : 2802-2810. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-14-1813. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

## L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple

104. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiplemyeloma/?region=on#:~:text=Le%20my%C3%A9lome%20multiple%20est%20un,aider%20%C3%A0%20combattre%20les%20infections.>
105. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/myelome-multiple/>
106. <https://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/myelome/myelome-definition/>
107. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/myelome-multiple-4027.html#prise-en-charge>
108. <https://www.fondation-arc.org/cancer/myelomes-multiples/traitement-cancer>
109. [https://acthera.univ-lille.fr/co/Isatuximab\\_\\_SARCLISAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Isatuximab__SARCLISAJ_.html)
110. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_fr.pdf)
111. <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2019/2019-06-02-16-45-00>
112. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338?term=icaria&draw=2&rank=2>
113. Hématologie, N. Duployez, ed. De Boeck Supérieur, Juin 2020

## **L'isatuximab dans le traitement du Myélome Multiple**

Le myélome multiple est une hémopathie maligne à cellules B matures caractérisée par la prolifération de cellules plasmocytaires produisant une immunoglobuline monoclonale pouvant être décelée dans le sang ou les urines. C'est un cancer qui prend naissance dans la moelle osseuse, au sein des plasmocytes. Ces derniers sont un type de globules blancs qui fabriquent des immunoglobulines (anticorps) afin de combattre les infections. La moelle osseuse est un tissu mou et spongieux de l'os où est produits différents types de cellules sanguines.

Dans le cas du myélome multiple on retrouve une accumulation de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse, qui empêche les autres cellules sanguines de se développer normalement, responsable notamment d'anémies et d'asthénie ou même déséquilibrer les quantités de minéraux dans le corps.

L'isatuximab est un anticorps monoclonal anti-CD38 utilisés dans le traitement du Myélome Multiple. C'est un inducteur apoptotique des cellules malignes du Myélome Multiple grâce à des mécanismes de lyse cellulaire dépendante du complément, de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, de phagocytose cellulaire réalisée par les macrophages et dépendante des anticorps, mais également via des mécanismes directs d'induction de mort cellulaire. Il a également des effets immunomodulateurs liés à l'élimination de cellules immunitaires immunosuppressives qui expriment le CD38.

**Mots-clés :** cancer hématologique, plasmocytome, Myélome Multiple, anticorps monoclonaux, anti-CD-38, isatuximab.

## **Isatuximab in Multiple Myeloma**

Multiple myeloma is a mature B-cell hematologic malignancy characterized by the proliferation of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin that can be detected in the blood or urine. It is a cancer that originates in the bone marrow, within the plasma cells. Plasma cells are a type of white blood cell that make immunoglobulins (antibodies) to fight infection. The bone marrow is a soft, spongy tissue in the bone where different types of blood cells are produced.

In multiple myeloma there is an accumulation of abnormal plasma cells in the bone marrow, which prevents other blood cells from developing normally, causing anemia and asthenia or even imbalances in the amount of minerals in the body.

Isatuximab is an anti-CD38 monoclonal antibody used in the treatment of Multiple Myeloma. It is an apoptotic inducer of Multiple Myeloma malignant cells through mechanisms of complement-dependent cell lysis, antibody-dependent cell cytotoxicity, antibody-dependent cell phagocytosis by macrophages, but also through direct mechanisms of cell death induction. It also has immunomodulatory effects related to the elimination of immunosuppressive immune cells that express CD38.

**Keywords :** hematological cancer, Multiple Myélome, monoclonal antibody, anti-CD38 therapy, isatuximab