



HAL
open science

Devenir des gammopathies monoclonales sous inhibiteurs de JAK

Déborah Faganello

► **To cite this version:**

Déborah Faganello. Devenir des gammopathies monoclonales sous inhibiteurs de JAK. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03462770

HAL Id: dumas-03462770

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462770v1>

Submitted on 2 Dec 2021

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3202

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 15 octobre 2021

Par Déborah FAGANELLO

Née le 9 février 1994 à Boulogne Billancourt (92)

**DEVENIR DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES SOUS
INHIBITEURS DE JAK**

Sous la direction de Madame le Docteur Marie KOSTINE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE, Président

Madame le Docteur Anne BERTRAND, Rapporteur

Monsieur le Docteur Cyrille HULIN, Juge

Madame le Docteur Marie KOSTINE, Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Aux Membres du jury,

A Monsieur le Professeur Thierry Schaefferbeke, c'est un honneur de vous avoir comme président de ce jury. Vous avez un amour communicatif pour la médecine et je ne me lasse pas de vos histoires de patients, toutes plus incroyables les unes que les autres. Vous êtes un puits de connaissances et vous m'avez donné envie d'apprendre tout au long de cet internat.

A Monsieur le Docteur Cyrille Hulin, un grand merci d'avoir accepté de juger ce travail. Cette thèse parle autant de myélome que de rhumatismes inflammatoires et c'est un honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise sur le sujet.

A Madame le Docteur Anne Bertrand, merci pour ce semestre au Bouscat qui m'a redonné l'envie de faire de la médecine à un moment où j'étais au creux de la vague, je m'y suis sentie comme à la maison. Tu es pour moi un vrai modèle de rigueur et de bienveillance et c'est un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi sur le plan professionnel comme personnel. Tu t'es intéressée à ce travail depuis le début et c'est un honneur que tu aies accepté d'en être la rapporteuse. Je suis très fière que tu sois jury pour la première fois à l'occasion de ma thèse.

A Madame le Docteur Marie Kostine, merci pour la confiance que tu m'as témoignée en acceptant de diriger ce travail. Je sais que cette histoire de JAKi et de pics monoclonaux t'intriguait depuis un moment et j'espère que ces résultats ne sont que le début d'un joli travail. Un immense merci pour ton aide, ta disponibilité, ta bienveillance et surtout ton optimisme et ta motivation qui m'ont tenue jusqu'au bout. C'est un plaisir d'avoir pu travailler avec toi sur cette étude comme dans le service.

Aux rhumatologues du CHU que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat,

Au Pr Christophe Richez, Pr Marie-Elise Truchetet, Dr Nicolas Poursac et Pr Bannwarth, merci pour votre accompagnement pendant ces 3 ans.

Avec une mention spéciale pour le **Docteur Nadia Mehse**n dont la porte est toujours restée ouverte pour répondre à mes questions existentielles sur la rhumatologie (surtout sur l'ostéoporose j'avoue), c'est un plaisir de travailler avec toi au quotidien.

Mais aussi,

A **Steeve**, parce que c'est toujours un plaisir de papoter avec toi.

A **Thomas, Quentin, Justine** et **Anna**, parce que j'espère toujours devenir votre meilleure recruteuse pour les études cliniques ...

A **Emy** et **Mathilde**, parce que je sais toujours où trouver des paillettes quand mes journées sont grises.

A **Véro** et **Nadine** pour les pauses choco.

A **Laura**, cela a été un plaisir de t'avoir dans le service ces derniers mois et à **Rachel** et **Florence** pour votre aide au quotidien.

A **Céline** et à **toute l'équipe du douzième** pour votre sourire et votre gentillesse... j'espère revenir travailler avec vous tous, bientôt.

Aux services qui m'ont accueillie le temps de 6 mois,

A **l'équipe de médecine interne**, qui m'a accompagnée dans mes tous premiers pas d'interne.

Merci au **Pr Duffau** pour ces visites riches en enseignements et au **Dr Ribeiro** pour sa patience et sa bienveillance.

A **l'équipe de Rhumatologie/médecine interne de Pau**, merci **Laurence, Alex, Vincent, Clémence, Xavier, Céline** et **Julien** pour ces mois de travail aussi riches d'apprentissages que de rigolades.

A **l'équipe d'infectiologie**, pour m'avoir appris que j'étais capable de bien plus que ce que je pensais.

A **l'équipe du Bouscat** bien sûr que je retrouverai très vite avec plaisir.

Au **Dr Germain** et à **Guigui** pour ces visites sans pareil.

À **mes CCA et autres chefs**, parce qu'il y a des jours (beaucoup) où je ne sais pas comment j'aurais fait sans vous. Alors merci à **Gildas, Judith, François, Lisa** et bien sûr **Itsaso, Céline, Pauline** et **Léa**, parce qu'après avoir été mes co-internes, je ne pouvais pas espérer meilleures chefs ... merci pour votre aide ce semestre, les filles.

A mes co-internes et amis,

À **tous mes co-internes**, rhumatologues ou non (parce qu'on ne peut pas tous être parfaits ...) :

A **Emilie, Thomthom, Camille, Thibaut, Olivier, Maéva, Illitch, Charles, Cécé, Edouard, Léa, Claire, Io, Margot** (pour ce semestre d'infectiologie dont on se souviendra ...qu'est-ce que j'aurais fait sans vous ?),

Mamad, Elisa, Adrien, Damien, Camille, Simon, Gonzito, Alys, Tomy et Clémence, merci pour le partage de galères, les soirées au bar (surtout) et le quotidien beaucoup plus léger grâce à vous tous !

A **Pauline**, parce que tu as été un peu notre maman à Didi et à moi, toujours là dans les moments de panique et de solitude. Tu es mon modèle depuis mes tous débuts en tant qu'interne... surtout, ne change pas.

A **Éléonore**, parce qu'après Popo je ne pouvais pas être déçue en tombant sur toi. C'était aussi chouette d'être ta co-interne que ton interne.

A **Samar**, LA PROFESSEUR EL HOUT, la seule et l'unique, merci pour tes enseignements d'échographie et de prestance en toute circonstance.

Et enfin un petit mot à mes piou-pious devenus mes co-internes et mes amis : **Emma et Lucile** depuis mes tous débuts, si j'avais su que vous seriez là aujourd'hui...

A **Kéké** qui a déjà tout compris à la vie, tu as appris des meilleurs ce semestre.

À mes proches,

À mes **copines** des tout débuts (**Lilou, Clemsou, Mathilde, Charline, Claire D et Claire B**) qui m'ont connue bien avant que je veuille devenir médecin : on en a fait du chemin depuis les bancs du collège ! Merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir su me rappeler qu'il n'y a pas que la médecine dans la vie. Je suis si fière de vous et de vous avoir toujours avec moi après toutes ces années ... et il reste tellement de belles choses à venir ! Il va sans dire que je n'oublie pas mon **Juju** national (et nos soirées Tourangelles), **Félix** et **Nico** qui ont fait un bon bout de chemin avec nous maintenant.

... Et à **baby boy** qui arrive bientôt et que j'aime déjà beaucoup trop !

A **Tatiana**, parce que ces années médecines n'auraient pas été les mêmes sans toi pour me motiver, me soutenir, me chouchouter et t'inquiéter pour moi. Quelle chance de t'avoir rencontrée cette veille de PACES. Tu es un peu comme ma sœur, tu le sais.

A **Titi**, ma partner in crime d'externat, à nos sous colles de D4 qui m'ont aidée à tenir le coup ! Merci pour tes petits mots de tous les jours depuis 3 ans... Tu es loin et pourtant tu es toujours un peu avec moi.

A **Chloé**, loin des yeux mais toujours là pour moi dès que j'en ai besoin. On a tout fait ensemble pendant ces 6 premières années de médecine, on a grandi ensemble... Tu me manques ici !

A **Samy**, à **Sixtine**, parce que la famille en médecine c'est sacré.

A **Didi** et au chemin qu'on a parcouru ensemble depuis ce premier semestre en médecine interne. On finit comme on a commencé (avec moins de biscottes !). On restera les D&D.

Je n'oublie pas **Robin** qui nous a supporté pendant de longues soirées de débat sur le lupus et le Still sans jamais râler. A toutes les soirées beaucoup plus chouettes parce que vous étiez là.

A mes **copines** de l'internat, les **SATINS**, ma bouffée d'air frais depuis 3 ans,

A **Anna**, la tornade, parce que tu es TIC si je suis TAC, parce qu'on est « Anna Faganello » quoi ! Depuis le début, cet internat n'aurait pas été le même sans toi, c'est certain. Un an d'internat, 3 colocs, des stages (...et pas des moindres), des vacances : on en aura partagé des choses en 3 ans jusqu'à cette thèse que l'on passe presque en même temps. Alors, à l'avenir et tout ce qui nous attend ...

A **Nicky** la douce, parce que j'ai tellement aimé partager la coloc des paulettes avec toi, le pesto n'a plus le même goût depuis toi.

A **Guigui**, l'aventurière, la seule personne au monde capable de me faire traverser la Réunion à la marche, merci pour ces moments incroyables.

A **Léa**, la plus drôle, pour ta simplicité et ta spontanéité que j'aime tant, le don que tu as pour me remonter le moral.

A **Freda** haute en couleurs (et en chemisettes) et **Mathou** la spontanée, pour ces 6 mois au Chauffour Center, un peu trop studieux mais toujours plein de love ...il va être temps de se rattraper !

A **Raphon** la tendre, mon petit chat noir préféré ; A **Rachon** la maladroite (pas autant que moi ok) ; A **Popo** la skateuse ; A **Gaëlle** la pétillante ; A **Laure** la naturelle et à **Béré** la téméraire
Vous êtes toutes les femmes parfaites de ma vie... alors merci.

Aux jolies rencontres de cet internat : **Alice** et **Gaetan**, **Clémence** et **Emilien**, **Seby** et **Claire.P**, **Marie Liesse**, **Laura**, **Claire.H**, **Anouk**, **Alex**, **Arsène**, **Claire**, **Samy** et **Anaïs**, **PJ** et **Mina**.

Ps : non **PH** je ne t'oublie pas et j'attends le shi fu mi post thèse.

A ma famille,

Tout d'abord à **mes parents** pour leur amour et leur soutien indéfectible depuis toujours. **Maman**, **Papa**, vous êtes mes modèles et c'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui. Même à l'autre bout de la France, vous avez toujours répondu présent pour m'aider dans mes galères (jour ET nuit...) mais aussi dans mes plus belles réussites.

Ces quelques lignes ne suffiront jamais à vous dire combien je suis reconnaissante et combien je vous aime alors merci pour tout, vraiment tout...

A **Nathan**, mon petit frère aventurier qui a pris le grand large, merci d'avoir supporté mes soirées grognons de révisions. Garde-moi un masque et un tuba à Tahiti parce que j'arrive bientôt.

A ma **Juju**, ma petite sœur au grand cœur, merci pour ta bienveillance et ton aide en toutes circonstances. Cette thèse n'aurait pas été aussi bien illustrée sans ton aide.

A ma **mamie** que j'aime tant, ma plus grande supportrice, merci d'être toujours là et de veiller sur moi. Depuis le temps que tu me parles de cette thèse Je suis tellement émue et reconnaissante que tu sois là avec moi. Après tout, je suis officiellement ton petit Docteur maintenant. J'aurais tellement aimé que **papy** soit là avec nous : il avait raison « le travail, c'est la santé » ... J'espère que là où il est, il est fier de moi !

A ma **mamie Adèle** qui n'est pas là aujourd'hui mais que je n'oublie pas : merci pour les bons moments partagés en famille. Et à **papy** qui nous manque tant ...

Et enfin à toi, **Max**, parce qu'il est impossible de résumer en quelques lignes tout ce que je voudrais te dire ! Merci d'avoir supporté mes matins grincheux (et les soirs aussi), mes moments de doute et de déni, mes nuits agitées mais aussi tous ces moments joyeux et de douceur. A l'avenir, à ces 6 mois de dispo avec toi que j'ai l'impression d'attendre depuis mille ans ! Et à tous les après, tous ces projets que je ne veux partager qu'avec toi !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES.....	7
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
I - INTRODUCTION.....	10
1) MGUS et Myélome	10
a) Définitions.....	10
b) Épidémiologie	11
c) Facteurs de risques	12
d) Physiopathologie du myélome	13
e) Traitements standards actuels dans le myélome	17
2) Les inhibiteurs de JAK	23
a) Présentation et mécanismes d'action	23
b) Indication des différentes molécules	25
3) Inhibiteurs de JAK en hématologie, état des connaissances	28
a) Ruxolitinib, JAKi préférentiellement utilisé en hématologie	28
b) Les autres anti JAK étudiés dans le myélome.....	29
c) Autres thérapeutiques utilisées en rhumatologie ayant fait l'objet d'études dans le myélome, et données disponibles dans la MGUS	30
4) Objectif et hypothèses de ce travail.....	33
a) Hypothèses de l'étude JAKPIC.....	33
b) Conduite de l'étude JAKPIC	34
II - CONCISE REPORT	35
Evolution of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in patients treated with JAK inhibitors for rheumatic diseases (JAKPIC Study)	
III - PERSPECTIVES	45
IV - REFERENCES.....	47
V - ANNEXES	56
VI - SERMENT D'HIPPOCRATE.....	62

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Introduction :

Figure 1. Initiation et progression de la pathologie myélomateuse	13
Figure 2. Interactions au sein du microenvironnement du myélome.....	16
Figure 3. Prise en charge thérapeutique de la pathologie myélomatose.....	22
Figure 4. Schéma d'activation de la voie JAK/STAT, cible des inhibiteurs de JAK	24

Concise report :

Figure 1. Concise report. Serum monoclonal protein evolution (g/dL) under JAK inhibitor	39
Supplementary Figure 1. Concise report. Flow Chart	43

Annexes :

Annexe 1. Appel à observation auprès du CRI.....	56
Annexe 2. Fiche de Recueil	57
Annexe 3. Note d'information à l'intention du patient.....	60

Tableaux :

Introduction :

Tableau 1. Traitements du MM actuellement disponibles et leur mode d'action	20
Tableau 2. Les différents inhibiteurs de JAK en rhumatologie et en hématologie ...	27

Concise report :

Table 1. Concise Report. Patient characteristics.....	42
Supplementary Table 1 – Patients previous treatment before JAK inhibitor.....	44

LISTE DES ABREVIATIONS

A

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
APRIL : A Proliferation Inducing Ligand

B

BAFF : B-cell Activating Factor

C

Cellules NK : cellules Natural Killer
CLL : Chaînes Légères Libres
Critères CRAB : hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, atteinte osseuse (Bone lesion)
CTLA4-Ig : protéine de fusion comportant le domaine extracellulaire de la molécule CTLA-4 humaine et le fragment Fc d'une immunoglobuline IgG1 (Abatacept)

E

EPS : Électrophorèse des protéines sériques

F

FDA : Food and Drug Administration

I

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule 1
IGF- 1 : Insulin Growth Factor 1
IL6 : Interleukine 6
IMC : Indice de masse corporelle
ImiDs : Immunomodulatory imide drugs
IMWG : International Myeloma Working Group

J

JAK : Janus kinases
JAKi : Inhibiteur de JAK
JAK/STAT : voie janus kinase/signal transducer and activator of transcription

L

LFA-1 : Lymphocyte Function-associated Antigen 1
LNH : Lymphome Non Hodgkien

M

MGUS : gammopathies monoclonales de signification indéterminée
MIP1 α : Macrophage Inhibitory Protein-1
MM : Myélome Multiple

O

OPG : Ostéoprotégérine

P

PD-1/PD-L1 : Programmed cell death protein 1/ Programmed cell death ligand protein 1

R

RANK/RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B / RANK-ligand

S

SH2 domaine : Domaine Src Homology 2
SMM : Smoldering Multiple Myeloma
SOCS 1/3 : Suppressor of cytokine signaling protein 1 or 3
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

T

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TGF β : Transforming Growth Factor beta

V

VCAM1 : Vascular Cell Adhesion Molecule1
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VLA4 : Very Late Antigen 4
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

1- MGUS et myélome :

1. a) Définitions

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) se caractérise par la présence d'un pic anormal d'immunoglobuline monoclonale inférieur à 30 g/l avec un clone plasmocytaire médullaire (< 10%), en absence d'atteinte d'organe en rapport avec un myélome multiple ou une hémopathie de Waldenström.

L'immunoglobuline anormale est @

Il existe également un sous type de MGUS dit « MGUS à chaînes légères » qui se caractérise par un ratio anormal des chaînes légères (<0.26 ou >1.65), une augmentation du niveau de la chaîne légère impliquée (κ si rapport CLL >1,65 et λ si rapport CLL <0,26), absence d'expression de chaîne lourde en immunofixation, composant monoclonal urinaire < 500 mg/24 H et toujours une plasmocytose médullaire < 10% et un caractère asymptomatique. (2)

Dans la continuité, le myélome multiple (MM) se caractérise par une prolifération d'un clone plasmocytaire médullaire >10% et/ou par la présence d'une immunoglobuline monoclonale >30 g/l et/ou la présence d'au moins un plasmocytome confirmé par biopsie.

Au sein du spectre des gammopathies monoclonales, il existe une progression physiopathologique à partir du stade de MGUS qui évolue fréquemment vers un état myélomateux intermédiaire nommé myélome indolent (ou smoldering myeloma, SMM), également asymptomatique, avant d'aboutir au MM symptomatique ou un lymphome non hodgkinien (LNH) B de type Waldenström (uniquement pour l'isotype IgM).

La prolifération incontrôlée du clone plasmocytaire induit un envahissement de la moelle hématopoïétique responsable des différentes manifestations clinicobiologiques de la maladie. Le myélome multiple symptomatique est défini par les critères CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, ou Bone/lésions osseuses radiographique, scannographique ou au TEP scanner).

En cas de LNH B de type Waldenström, on retrouve une symptomatologie clinique à type d'anémie, hyperviscosité, adénopathie ou hépatosplénomégalie.

En 2014, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour les critères diagnostiques du MM symptomatique pour ajouter trois biomarqueurs spécifiques qui peuvent être utilisés chez les patients qui ne présenteraient pas les critères CRAB : plasmocytose médullaire ≥ 60 %, rapport des chaînes légères libres (CLL) sériques ≥ 100 (si taux de CLL ≥ 100 mg/L) ou plus d'une lésion focale à l'IRM (≥ 5 mm). La définition a été révisée pour permettre un diagnostic précoce et l'instauration d'un traitement efficace pour prévenir le développement de lésions organiques chez les patients les plus à risque (3)

1. b) Épidémiologie

La prévalence de la MGUS atteint 3 à 4% des plus de 50 ans et 5% des plus de 70 ans ce qui en fait un état fréquent chez nos patients suivis en rhumatologie (4). Le risque de progression vers un MM est d'environ 1% par an, variable selon les patients. Ainsi, environ 25 % des MGUS évoluent dans les 20 ans qui suivent le diagnostic vers un MM ou une autre hémopathie lymphoïde maligne.

Le myélome, quant à lui, représente 10 à 15 % du total des hémopathies malignes ce qui en fait la seconde hémopathie maligne la plus fréquente après les LNH et 1% de l'ensemble des cancers (5). Selon les données du réseau des registres français de cancer Francim, 5 442 nouveaux cas de MM ont été enregistrés en France en 2018 avec une augmentation du taux d'incidence de 1% par an (6). Au niveau mondial, une étude menée dans 204 pays confirme cette tendance avec une augmentation du nombre de cas incidents de 136% entre 1990 et 2019 (7). Cette augmentation peut s'expliquer en partie par le vieillissement de la population, l'accroissement de la population et les changements démographiques.

La médiane d'âge au diagnostic et au décès est respectivement de 70 ans et 75 ans. Avec plus de 63% de diagnostics posés après 65 ans, le myélome est une pathologie du sujet âgé.

Si le nombre de nouveaux cas augmente, la survie globale s'améliore du fait d'un diagnostic plus précoce et d'une augmentation de l'arsenal thérapeutique, une optimisation des associations thérapeutiques. En 20 ans, la survie à 5 ans est passée de 42 % à 63 % (+9 points de pourcentage entre 1995 et 2005 et +12 points entre 2005 et 2015). Cette amélioration de la survie nette s'observe dans toutes les catégories d'âge mais reste moins marquée pour les personnes les plus âgées (> 80 ans) (8)

1. c) Facteurs de risque

Les facteurs de risque de MGUS puis de myélome ne sont pas complètement établis avec des résultats parfois contradictoires au sein des différentes études mais il semble exister plusieurs facteurs liés à un surrisque de développer une gammopathie monoclonale :

- Des facteurs de risque environnementaux avec une augmentation des cas de myélome chez les agriculteurs exposés aux pesticides et aux engrais (9)(10), les coiffeurs ou encore chez les pompiers intervenus dans le cadre des attentats du World Trade Center (11)

- Des facteurs de risque intrinsèques tels qu'une obésité ou un surpoids, un statut immunodéprimé chez les patients infectés par le VIH (12)(13) ou qui ont subi une transplantation (14).

Il y aurait plus de MGUS dans notre population de patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde avec une fréquence corrélée à la gravité du rhumatisme (15)

- Certains regroupements de cas familiaux font discuter la possibilité d'une prédisposition génétique (16). Il semble également exister une prédisposition selon l'ethnie avec une maladie plus fréquente chez les sujets d'origine africaine que chez les caucasiens (17).

- Certains facteurs semblent favoriser l'évolution de la MGUS vers le myélome comme un pic monoclonal supérieur à 15 g/L, un isotype non-IgG, un rapport Kappa/Lambda anormal et une protéinurie (18)(19).

1. d) Physiopathologie du myélome

Le myélome commencerait par l'apparition d'anomalies génétiques permettant aux plasmocytes de se multiplier de manière incontrôlée et de s'accumuler dans la moelle osseuse.

Les premiers évènements oncogéniques surviennent au stade centrogerminatif lors des phénomènes de switch isotypique et d'hypermutation somatique (20)

L'évènement primitif déclencheur est l'acquisition d'une hyperdiploïdie ou une translocation impliquant le locus du gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline pouvant se produire dans presque toutes les cellules et présents dans les états précurseurs de la gammopathie monoclonale.

Puis, la survenue de mutations successives explique l'évolution de la MGUS vers le myélome (anomalies du nombre de copies, translocations secondaires et mutations somatiques). (21)

Ce processus évolutif est illustré dans la figure ci-dessous :

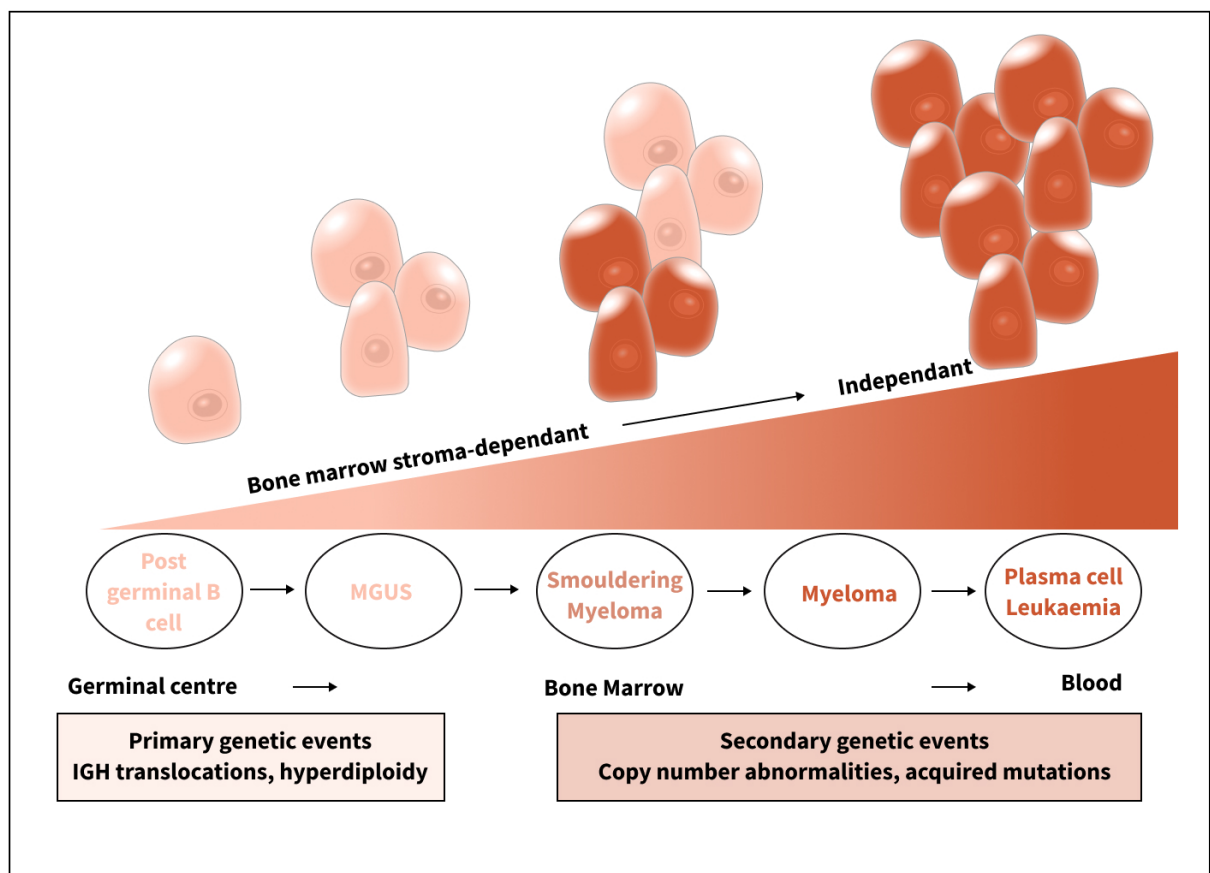


Figure 1 - Initiation et progression de la pathologie myélomateuse adapté d'après Niels van Nieuwenhuijzen & al, "From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells", 2018 - Fait avec le logiciel Figma

Par la suite, les interactions entre les cellules myélomateuses et le micro-environnement médullaire permettent le développement et la progression tumorale de la MGUS vers le myélome évolué (22).

Dans la moelle osseuse, les cellules malignes adhèrent de manière anormale aux cellules environnantes appelées cellules stromales par le biais de certains récepteurs surexprimés (VCAM1/VLA4, ICAM-1/LFA-1) (23)(24) et interagissent avec celles-ci.

Par la suite, les interactions au sein de ce micro-environnement participent à la propagation de l'hémopathie par plusieurs voies différentes :

L'interleukine 6 (IL-6), facteur de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes en conditions physiologiques, joue un rôle central dans ces interactions. Les cellules myélomateuses, les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes produisent de l'IL-6 qui stimule la croissance des cellules myélomateuses et inhibe le processus normal d'apoptose. La liaison de l'IL-6 à son récepteur active plusieurs voies de signalisation intracellulaires dont la voie Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT), Mitogen Activated Protein Kinases (notamment Ras/MEK/MAPK) et la voie PI3K/AKT/mTOR impliquées dans la prolifération des cellules myélomateuses et leur résistance à l'apoptose (25)(26).

Cette hyperproduction d'IL6 est également responsable d'une modification du profil lymphocytaire du microenvironnement de la moelle osseuse avec une augmentation du nombre de Tregs CD4+ immunosuppresseurs, une baisse de l'activité antitumorale des cellules T cytotoxiques CD8+ et des cellules NK, permettant au myélome de progresser par échappement au système immunitaire normal (27).

A noter la participation de la voie PD-1/PD-L1 puisque PD-L1 est fortement exprimé sur les cellules du MM, ce qui implique une double suppression de la fonction immunitaire des cellules T et des cellules NK exprimant PD-1 avec diminution de la destruction des cellules pathologiques. Le blocage de PD-L1/PD-1 à l'aide d'un anticorps anti-PD-L1 permettrait de restaurer une activité CD8+ robuste spécifique du MM, tout en améliorant l'activité cytolytique médiée par les cellules NK contre les cellules du MM (28)(29).

La niche de la moelle comprend aussi les macrophages qui se polarisent en macrophages-1 (M1) pro-inflammatoires mais surtout en macrophages-2 (M2) alternatifs qui favorisent la croissance tumorale et les métastases.

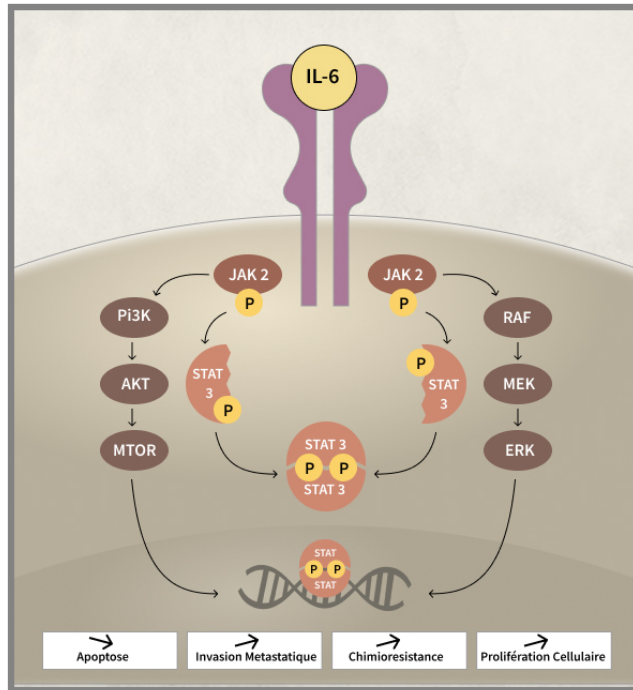
De nombreux autres facteurs sont sécrétés de manière anormale par les cellules du microenvironnement tumoral et vont stimuler la signalisation intracellulaire, entraînant une baisse de l'apoptose et un envahissement médullaire tumoral. Parmi ces facteurs, on retrouve notamment le B-cell activating factor (BAFF), le tumor necrosis factor alpha (TNF α), l'IL-1 β , le transforming growth factor beta (TGF β), le A proliferation inducing ligand (APRIL) et l'insulin growth factor 1 (IGF- 1).

Au sein de ce microenvironnement, il existe un déséquilibre de la balance entre facteurs pro- et anti-angiogéniques induit par un « stress environnemental » comme l'hypoxie. Ce déséquilibre favorise l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) qui active l'angiogenèse, favorisant la croissance et l'expansion tumorale (30)(31).

De même, la dérégulation du compartiment osseux par le myélome crée un microenvironnement permissif pour l'expansion des cellules myélomateuses (32)(33)

Il existe une rupture de l'équilibre entre ostéoformation et ostéorésorption, responsable de la fragilité osseuse au cours de la maladie. Au niveau moléculaire, il s'agit d'une dysrégulation de la voie Receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK)/RANK-ligand (RANKL)/ostéoprotégérine (OPG) avec une augmentation de la sécrétion de RANKL par les plasmocytes tumoraux qui augmente la stimulation des ostéoclastes. En parallèle, RANKL inhibe la sécrétion d'OPG, molécule antagoniste de RANKL sécrétée par les ostéoblastes afin de limiter la résorption osseuse. Cette boucle pathologique est accentuée par la sécrétion de facteurs de croissance pro-tumoraux tels que l'IL6 et les macrophages inhibitory protein-1 (MIP1 α) par les cellules myélomateuses.

Une partie de ces interactions complexes entre le plasmocyte tumoral et son microenvironnement apparaît dans le schéma ci-après :



Voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la progression myéломateuse

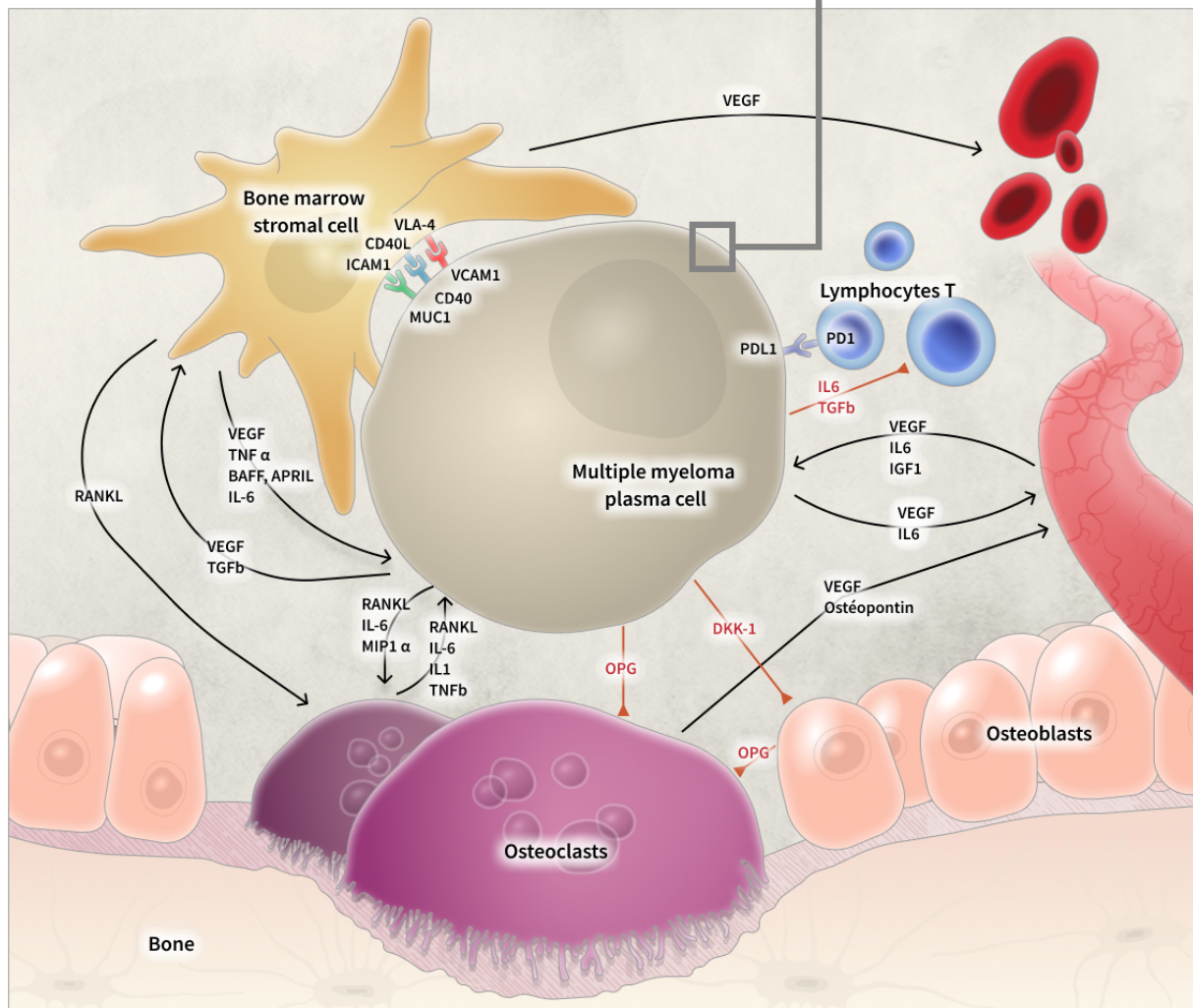


Figure 2 - Interactions au sein du microenvironnement du myérome, adapté selon Antonio Palumbo & al, New England, 2011

Fait avec le logiciel Figma

Adhésion des plasmocytes aux cellules stromales par le biais de certains récepteurs telles que la molécule d'adhésion des cellules vasculaires 1 (VCAM1) et l'intégrine alpha 4 (VLA-4). Cette interaction augmente la production de facteurs de croissance, comme l'interleukine-6, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), B-cell activating B (BAFF), le tumor necrosis factor alpha (TNF α), l'IL-1 β , le transforming growth factor beta (TGF β), le proliferation inducing ligand (APRIL) et l'insulin growth factor 1 (IGF-1). Augmentation de l'angiogenèse via la production de VEGF, d'IL6 et d'Ostéopontin par les plasmocytes, les cellules stromales et les ostéoclastes. Inhibition des lymphocytes T cytotoxiques via la liaison PD1/PDL1. Atteinte osseuse par augmentation de la production de récepteur activator of nuclear factor- κ B ligand et baisse de la sécrétion d'ostéoprotégérine (OPG), l'activité ostéoblastique est également supprimée par la production de dickkopf homolog 1 (DKK1) par les plasmocytes créant un déséquilibre de la balance ostéof ormation/ résorption. Entretien de la boucle pathologique au niveau osseux par sécrétion myéломateuse de facteurs de croissance pro-tumoraux tels que l'IL-6 et les macrophages inhibitory protein-1 (MIP1 α)

Ce micro-environnement participe également au développement de résistances aux différentes thérapeutiques du myélome (34)(35) : via l'adhésion des cellules du MM aux cellules du micro-environnement empêchant l'apoptose induite par la chimiothérapie, via la sécrétion d'IL-6 et d'IGF-1 qui activent les voies de transduction du signal conduisant à la résistance aux médicaments et via la modulation de l'activité des protéines liées aux transporteurs de médicaments.

On rappelle qu'il n'existe aucun traitement curatif du myélome et que de nombreux traitements pour ralentir la progression de cette maladie ont été mis au point au cours de la dernière décennie pour augmenter la survie des patients, comme nous le verrons plus tard. Ce microenvironnement tumoral primordial à la progression myélomateuse apparaît alors comme une cible thérapeutique intéressante et prometteuse (36)(37)(38)(39).

1. e) Traitements standards actuels dans le myélome

Les patients atteints de myélome indolent (asymptomatique) n'ont pas d'indication de traitement. Ils relèvent pour le moment d'une surveillance rapprochée simple. Quelques études se penchent sur l'intérêt d'un traitement du MM indolent notamment par lénalidomide en monothérapie avec une prolongation significative du temps jusqu'à l'évolution vers le MM symptomatique sans impact négatif sur la qualité de vie (40). Cependant, il n'y a aucune indication thérapeutique formelle dans cette indication à ce jour.

En cas de diagnostic de myélome multiple symptomatique avec atteinte d'un organe cible, c'est-à-dire en cas de critère CRAB, il y a une indication incontestable à la mise en place d'un traitement spécifique.

Depuis 2014 et la mise à jour des critères diagnostiques du myélome par l'IMWG, la mise en évidence d'un biomarqueur spécifique (plasmocytose médullaire $\geq 60\%$, ratio des chaînes libres sériques ≥ 100 ou de lésion focale de plus de 5mm à l'IRM) indique la mise en place d'un traitement puisque plusieurs études indépendantes ont montré que chacun de ces marqueurs est associé à un risque d'environ 80 % ou plus de développer des lésions organiques liées au myélome dans les deux ans (41).

Il n'existe pas de consensus international précis quant à la prise en charge du myélome mais plutôt une prise en charge standardisée dans chaque centre.

Bien qu'aucun traitement du myélome ne soit véritablement curatif, l'objectif du traitement de première ligne est d'induire une réponse de fond car la profondeur de la réponse est corrélée à une durée prolongée jusqu'à la rechute avec une survie globale plus longue.

Chez les patients jeunes < 60-70 ans ou les patients sans comorbidités, le traitement de première intention consiste généralement en une chimiothérapie d'induction suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précoce ou différée.

Il existe plusieurs schémas d'induction par double ou triple association (bortézomib + dexaméthasone + lénalidomide ou thalidomide ou cyclophosphamide ou doxorubicine) avec une efficacité démontrée supérieure de la triple association (42)(43).

Plusieurs essais ont étudié le bénéfice de l'ajout d'un anticorps CD38, daratumumab, à l'association bortézomib-thalidomide-dexaméthasone avec des taux de réponse complète plus élevés et une amélioration de la survie sans progression (44). Ainsi, ce traitement à base de 4 molécules a été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) et par l'Agence européenne des médicaments dans la prise en charge du myélome multiple nouvellement diagnostiqué et admissible à la transplantation.

Après l'allogreffe, les patients reçoivent une chimiothérapie dite de consolidation, puis un traitement de maintenance poursuivi pour une durée plus ou moins longue (molécule choisie en fonction de la présence d'anomalies cytogénétiques et du risque de rechute en lien) : lénalidomide (45), bortézomib (46), ixazomib (47) ou encore association de lénalidomide + bortézomib (48).

Chez les patients de plus de 65-70 ans ou avec comorbidités, on sursoit à l'autogreffe. On peut utiliser plusieurs associations thérapeutiques comme bortézomib/melphalan/prednisone, melphalan/prednisone/thalidomide ou lénalidomide/dexaméthasone pendant 12 à 18 mois en cas de réponse satisfaisante. L'avantage de l'ajout d'un anticorps CD38 a conduit, là aussi, à initier un schéma quadruplet daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone (49). Le schéma triplet daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone (50) est, lui, en cours de validation.

Dans l'histoire naturelle du myélome, la rechute est quasiment constante avec adaptation des lignes thérapeutiques successives en fonction de l'état général du patient et de la qualité de la réponse aux traitements antérieurs.

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du myélome s'est nettement enrichi permettant une multiplication des associations thérapeutiques et une multiplication des lignes de traitement. Le tableau 1 suivant résume les différentes molécules approuvées dans la prise en charge du myélome à ce jour et leurs différents modes d'action.

Molécules	Mode d'action
Corticostéroïdes : <ul style="list-style-type: none"> - Déxaméthasone - Prednisone 	<ul style="list-style-type: none"> - Induit l'apoptose des lymphocytes T activés, des lymphocytes B matures ou d'autres cellules de l'inflammation -Diminue la synthèse de facteurs de croissance - Effet anti inflammatoire par inhibition de la transcription cytokinique (TNFα, IL-6)
Inhibiteur du protéasome : <ul style="list-style-type: none"> - Bortézomib (SC) - Carfilzomib (IV) - Ixazomib (PO) 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition des protéasomes entraînant l'accumulation de plusieurs protéines supresseurs de tumeurs importantes (dont p53, p27, p21) habituellement dégradées dans les protéasomes (51)
IMiDs : <ul style="list-style-type: none"> - Thalidomide - Lénalidomide - Pomalidomide 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminue la production de TNFα et de prostaglandines impliquées dans la pathogenèse du myélome - Augmente la cytotoxicité des lymphocytes NK dépendante des anticorps (ADCC) - Diminution de cytokines favorisant la survie des cellules tumorales dont l'IL-6. - Perte d'adhésion des cellules plasmocytaires à la niche médullaire pouvant favoriser leur exposition aux substances antitumorales - Action anti-ostéoclastique - Effet anti-angiogénique par modulation de facteurs chimiotactiques impliqués dans la migration des cellules endothéliales (TNF α, VEGF) (52)
Inhibiteur de l'histone déacétylase : <ul style="list-style-type: none"> - Pabinostat 	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage de l'histone déacétylase modifiant sélectivement la transcription des gènes avec activation de gènes supresseurs de tumeurs, effet pro apoptotique, inhibition de l'angiogenèse (53)
Anticorps monoclonaux : <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab - Elotuzumab - Isatuximab - Belantamab mafodotin 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonal qui se lie à la protéine CD38, qui est surexprimée à la surface des cellules myélomateuses, induisant une lyse tumorale (54) - Fixation aux cellules myélomateuses surexprimant SLAMF7 provoquant un mécanisme de cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC). - Inhibition de l'adhésion des cellules tumorales aux cellules stromales favorisant leur apoptose - Augmentation de l'activité NK et leur action antitumorale (55) - Anticorps chimérique ciblant le CD38, induisant l'apoptose des cellules tumorales, effets immunomodulateurs (56) - Anticorps conjugué ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) (57)
Alkylants : <ul style="list-style-type: none"> - Melphalan - Cyclophosphamide - Bendamustine 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet antiprolifératif par blocage de la réplication de l'ADN : liaisons covalentes avec l'ADN entravant la synthèse des protéines et la division cellulaire
Anthracyclines : <ul style="list-style-type: none"> - Doxorubicine 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet antiprolifératif par blocage de la réplication de l'ADN : Agent intercalant au sein de l'ADN et inhibiteur de topoisomérase II

Tableau 1 - Traitements du MM actuellement disponibles et leur mode d'action, adapté selon Niels WC J van de Donk, « Multiple Myeloma », Lancet 2021

La figure 3, adaptée selon un article de Niels WC. J. van de Donk (58), tente d'illustrer la complexité de la prise en charge thérapeutique du myélome et les multiples combinaisons possibles à chaque étape de la prise en charge du patient.

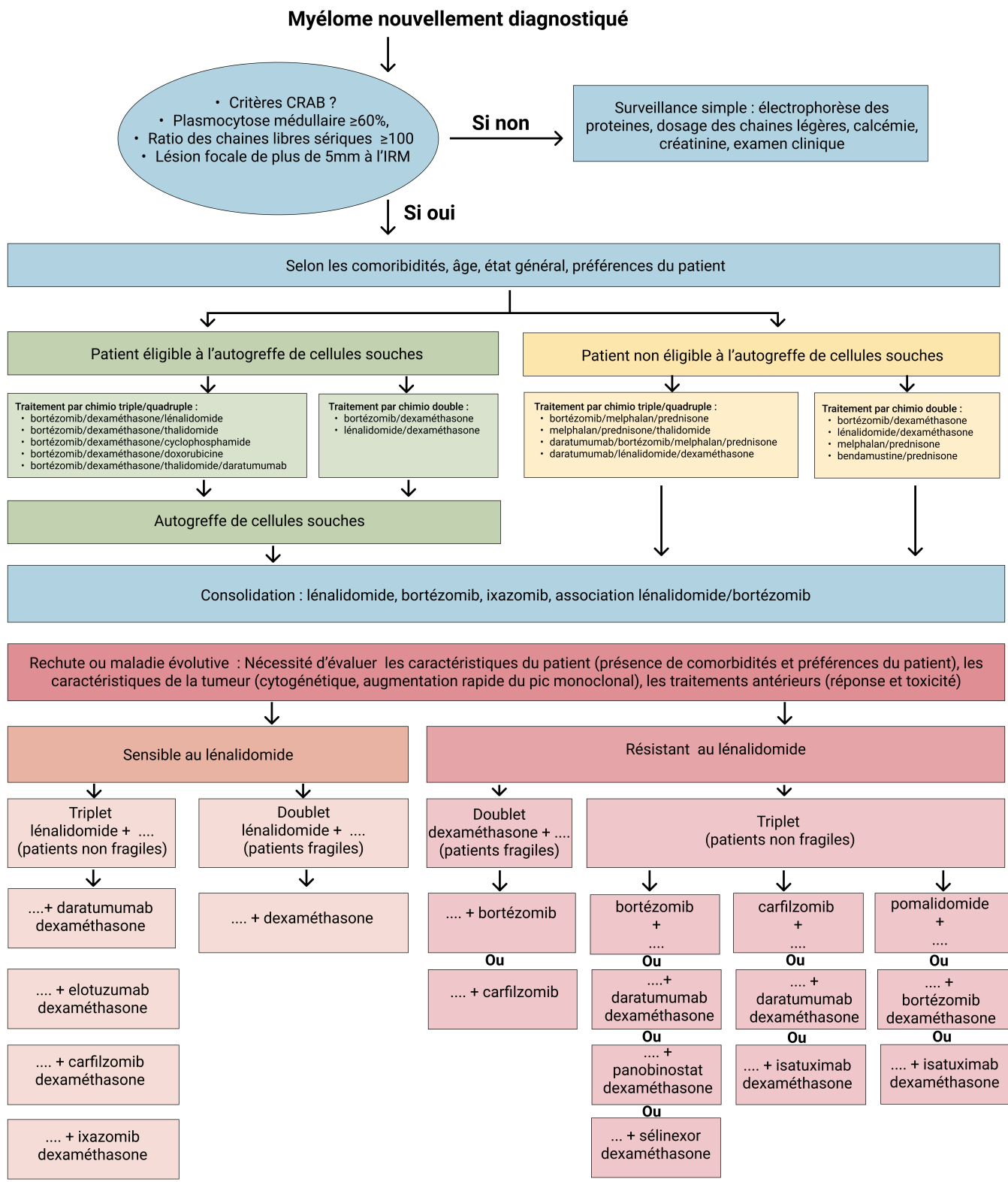


Figure 3 – Prise en charge thérapeutique de la pathologie myélomateuse, adaptée selon Niels WC J van de Donk, Multiple Myeloma, Lancet 2021 (réalisé avec le logiciel Figma)

A noter l'importance primordiale des soins de soutien dans la prise en charge du myélome multiple que ce soit pour le traitement des symptômes inhérents au myélome tels que les douleurs osseuses, les infections, les cytopénies, les complications thromboemboliques, les neuropathies périphériques ou l'atteinte rénale (59) ou encore des symptômes en lien avec la toxicité des traitements.

2- Les inhibiteurs de JAK

2. a) Présentation et mécanismes d'action

Les Janus kinases (JAK) sont 4 tyrosines kinases intracellulaires (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2). Elles sont liées à des récepteurs transmembranaires stimulés par des cytokines. Cette liaison entraîne la phosphorylation des protéines JAK qui active les protéines STAT (signal transducers and transcription activators 1, 2, 3, 4, 5a et 5b, 6). Les protéines STAT possèdent un domaine SH2 qui permet la formation d'homo- ou hétéro-dimères qui vont transloquer dans le noyau et réguler l'expression de différents gènes (CIS, SOCS1-3, Mcl-1, Myc, cytokines, TFs) (Figure 3). La voie des STAT est souvent accompagnée d'un rétrocontrôle négatif par stimulation de production de protéines inhibitrices telles que SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) qui va inactiver JAK et STAT5 qui, par rétrocontrôle, inactive la STAT phosphorylée. L'autre mécanisme de désactivation passe par les tyrosine-phosphatases. Ainsi, les JAK sont inhibés par la tyrosine-phosphatase SHP-1.

Via la stimulation par une cinquantaine de cytokines, les différentes combinaisons JAK/STAT activées permettent une multiplication des actions induites (60) telles que la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose, la régulation immunitaire et l'hématopoïèse. Ainsi la voie JAK/STAT a montré son implication dans l'immunodéficience, les mécanismes de l'inflammation, le développement de certains types de tumeurs (via STAT 3 et 5 surtout) (61) (62) ou encore l'obésité (63).

Dans les rhumatismes inflammatoires plus spécifiquement, l'activation lymphocytaire et macrophagique déclenche une production de cytokines pro-inflammatoires qui se fixent aux récepteurs activant la voie JAK/STAT et permettent le maintien de l'inflammation synoviale, la stimulation de l'auto-immunité et la destruction osseuse et cartilagineuse.

L'inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT permet de bloquer la production de cytokines

pro-inflammatoires (IL-6, IL-2, IL-12, IL-23), de bloquer d'autres voies de l'inflammation et de réguler l'immunité innée et adaptative. Ainsi, contrairement aux biothérapies qui n'ont qu'une cible unique, les anti JAK bloquent plusieurs voies de l'inflammation simultanément.

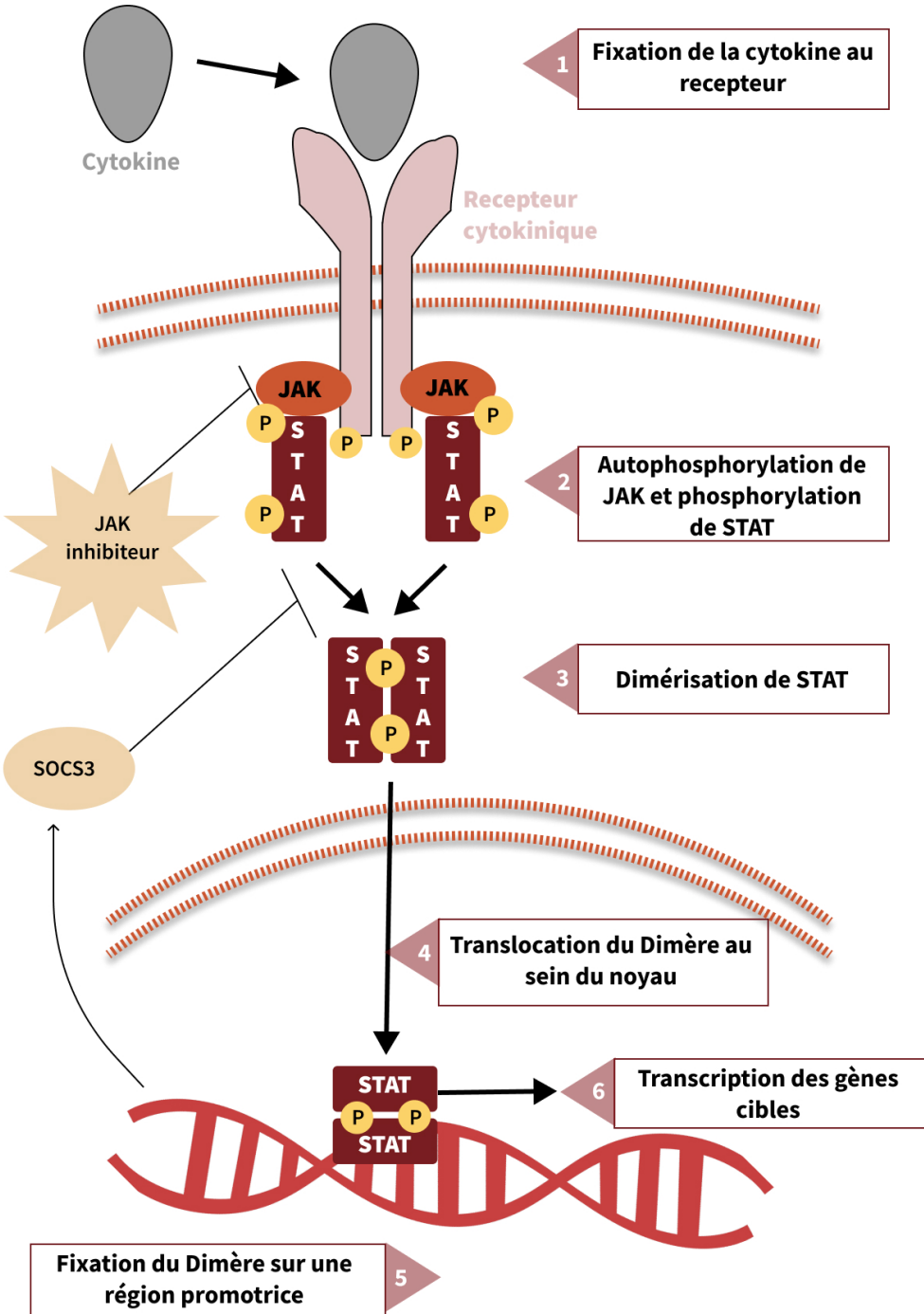


Figure 4 - Schéma d'activation de la voie de JAK/STAT , cible des inhibiteurs de JAK

2. b) Indication des différentes molécules

Les molécules inhibitrices de JAK sont développées depuis la fin des années 2000 avec la commercialisation du ruxolitinib (inhibiteur préférentiel de JAK 1 et 2) en France et aux USA dès 2011 avec pour indication les syndromes myéloprolifératifs (myélofibrose primitive ou secondaire à la thrombocytémie essentielle ou à la maladie de Vaquez) (64).

Actuellement, les inhibiteurs de JAK (JAKi) représentent une nouvelle classe thérapeutique en pleine expansion dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite, les maladies inflammatoires chroniques digestives (65) (66), certains cancers (adénocarcinome bronchique ou pancréatique) (67) (68), certaines atteintes dermatologiques (dermatose atopique) (69) et les pathologies auto-immunes en général avec le lupus, la dermatomyosite, la sclérodermie (70).

Ces JAKi ou targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (tsDMARD) se sont développés en rhumatologie avec la commercialisation du tofacitinib (préférentiellement anti JAK 1 et 3) (71)(72) et du baricitinib (préférentiellement anti JAK 1 et 2) (73) en 2^e ou 3^e ligne thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde depuis 2017. Depuis 2020, l'upadacitinib (inhibiteur plus sélectif de JAK1) a également obtenu l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique (74) et le filgotinib (également inhibiteur plus sélectif de JAK1) dans la polyarthrite rhumatoïde en 2^e ou 3^e ligne de traitement. Les JAKi commencent progressivement à faire leur place dans la prise en charge de la spondylarthrite également avec l'obtention de l'AMM pour l'upadacitinib dans cette indication en 2021 (75).

Le profil de tolérance de ces molécules est globalement bon avec un risque infectieux similaire au risque sous anti TNF α (76). Il existe un surrisque démontré de zona (77) sans qu'un antécédent de ce type chez le patient ne constitue de contre-indication formelle. Sous JAKi, une élévation dose-dépendante du cholestérol total, du LDLc, du HDLc et des triglycérides est notée dès le 1^{er} mois de traitement et se stabilise à partir du 3^{ème} mois de traitement (78)(79). Elles ne s'accompagnent pas d'une augmentation des événements cardiovasculaires et pourraient traduire une restauration des fonctions protectrices anti-athérogéniques. Toutefois, les données sont encore insuffisantes pour conclure à une amélioration du risque cardiovasculaire sous JAKi. Un potentiel surrisque thrombotique fait

l'objet de plusieurs travaux avec des études contradictoires à ce sujet (80)(81) : ce surrisque surviendrait chez les patients présentant déjà un antécédent cardiovasculaire.

A noter que les données préliminaires d'un essai clinique terminé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (A3921133) a conduit à une alerte en suggérant un risque plus élevé des événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes (hors cancer cutané non-mélanome) sous tofacitinib en comparaison à un anti-TNF α , en notant que l'anti-TNF a un effet protecteur démontré sur les complications cardiovasculaires. Ces données nécessitent encore d'être précisées afin de guider notre prise en charge en limitant toute complication pour nos patients.

De nouvelles molécules, en cours d'étude, devraient arriver *prochainement* sur le marché, plus spécifiques, afin d'améliorer le profil de tolérance (pefacitinib anti JAK 1 et 3 et pacritinib anti JAK 2) (82)(83).

Le tableau suivant récapitule les JAKi actuellement commercialisés (en rouge) et les autres en cours d'étude avec leurs indications approuvées et étudiées.

Anti JAK - Nom	Sélectivité	Indications selon AMM	Indications en cours d'étude
TOFACITINIB	JAK 1 et 3	PR, Rhum pso, RCH	Myélome, maladies auto immunes, vascularites, pelade, DA, sclérodermie, SpA, pso, AJ
BARICITINIB	JAK 1 et 2	PR, DA	SpA, pso, lupus, horton, PPR, DM
UPADACITINIB	JAK1	PR, SpA, rhum pso	Crohn et RCH, DA, Verneuil, Horton/Takayasu
FILGOTINIB	JAK1	PR	Rhum pso, SpA, Crohn, RCH, Uvéite, Lupus, Sjögren
ITACITINIB	JAK1		PR, Pso, Myélofibrose
DECERNOTINIB	JAK3		PR
PEFICITINIB	JAK 1,2,3		PR, pso, RCH
RUXOLITINIB	JAK 1 et 2	Myélofibrose Vaquez TE	Myélome Interféronopathies
GANDOTINIB	JAK 2		Syndrome myéloprolifératif
LESTAURTINIB	JAK 2		Syndrome myéloprolifératif, Pso
PACRITINIB	JAK 2		Myélofibrose
SOLCITINIB	JAK 1		Pso

Tableau 2 – Les différents inhibiteurs de JAK en rhumatologie et en hématologie mis à jour selon un tableau de Anne Tournadre pour la revue « Réflexions Rhumatologiques » (AJ : arthrite juvénile, DA : dermatite atopique, PR : Polyarthrite rhumatoïde, Pso : psoriasis, RCH : rectocolite hémorragique, SpA : spondylarthrite)

3. Inhibiteurs de JAK en hématologie, état des connaissances :

3. a) Ruxolitinib, JAKi préférentiellement utilisé en hématologie

Le ruxolitinib, inhibiteur préférentiellement sélectif de JAK1 et JAK2, est indiqué dans le traitement de certains syndromes myéloprolifératifs (myélofibrose primitive ou secondaire à une maladie de Vaquez ou à une thrombocytémie essentielle) depuis 2011 (84). Quelques études en hématologie ont également démontré l'intérêt de ce traitement pour la GVHD (Graft-versus-Host Disease) corticorésistante après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (85).

Aussi, depuis 2010, la question se pose d'une éventuelle action des anti JAK sur le myélome multiple du fait d'une surexpression de JAK2 dans cette pathologie et de l'implication de plusieurs voies de signalisation dérégulées entre le plasmocyte et son microenvironnement dont PI3K/Akt, Ras/MEK/MAPK mais surtout IL6/JAK/STAT3 (86). De nombreuses études se sont penchées sur l'utilisation du ruxolitinib et s'il ne semble pas efficace seul, il présenterait un intérêt potentiel en association à d'autres traitements comme le melphalan et le bortézomib (87) ou encore avec le bortézomib et le lénalidomide (88). Il permettrait de restaurer la sensibilité des cellules myélomateuses au lénalidomide et aux corticoïdes par inhibition de l'oncoprotéine MUC1, réduction de l'expression du point de contrôle PD-1 et PD-L1, réduction de la polarisation des macrophages M2 stimulant la tumeur dans la moelle osseuse, comme décrit dans une première étude clinique multicentrique de phase 1 portant sur 28 patients réalisée en 2020 (89).

Plusieurs cibles au sein des voies de signalisation entre le plasmocyte et son microenvironnement ont fait l'objet d'études plus poussées récentes dont la protéine STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription) surexprimée dans le MM associé à un pronostic défavorable avec un rôle potentiel dans la résistance aux traitements. L'activation de STAT3 régulerait négativement la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T cytotoxiques (composante importante de la réponse anti-tumorale adaptative). (90) Si les études cliniques restent encore décevantes, le développement d'association à d'autres agents anti myélomateux sera un moyen important de rendre l'inhibition de STAT3 plus facilement applicable en clinique (91)(92).

Les dernières études de 2021 se penchent sur l'expression de molécule CD38 par les cellules plasmocytaires (régulation de l'adhérence et de la migration cellulaire avec des fonctions de signalisation) avec intérêt de nouvelles stratégies de traitements combinés utilisant une immunothérapie ciblant CD38 et des inhibiteurs de la voie IL6-JAK-STAT 3 (ruxolitinib). Une telle combinaison permettrait d'abroger la régulation négative de CD38 dans les cellules de MM et améliorer la sensibilité à l'ADCC ciblant CD38 contre le MM dans la moelle osseuse (93).

3.b) Les autres anti JAK étudiés dans le myélome

Si l'utilisation du ruxolitinib semble une piste intéressante à explorer surtout sur le plan clinique au vu des différents résultats in vitro, il se pose la question des autres anti JAK qui arrivent de plus en plus nombreux sur le marché et leur mode d'action sur les cellules myélomateuses. Très peu d'études se sont penchées sur le sujet à ce jour mais on retrouve :

Une étude en 2018, qui souligne l'intérêt de l'INCB052793, inhibiteur sélectif de JAK1 dans le traitement du MM in vitro et in vivo. Cette étude préclinique démontre que cet inhibiteur de JAK1 présente une activité anti-MM à lui seul et qu'il renforce l'efficacité des agents anti-MM conventionnels, notamment les Inhibiteurs du protéasome (carfilzomib ou bortézomib), les agents immunomodulateurs (lénalidomide) et les glucocorticoïdes (dexaméthasone). L'INCB052793 inhibe significativement la viabilité cellulaire et augmente l'apoptose des cellules du MM dépendantes de l'IL-6 et indépendantes de l'IL-6. Lorsqu'elles sont exposées aux agents anti-MM, les cellules MM acquièrent une résistance aux traitements et sont capables de s'adapter en utilisant des voies alternatives pour leur survie. On connaît certains de ces mécanismes de résistance comme l'acquisition de résistance au lénalidomide par augmentation de l'expression de MUC1 (94). Les inhibiteurs de JAK peuvent réguler l'expression de MUC1 à la baisse ce qui plaide en faveur de l'association d'INCB052793 et de lénalidomide pour le traitement du MM. L'inhibition de la voie JAK réduirait également de manière significative l'expression de Trib, une protéine qui renforce la polarisation des macrophages M2 stimulant la croissance tumorale. (95)

Une unique étude datant de 2018 s'intéresse au tofacitinib (inhibiteur préférentiel de JAK1 et JAK3), repéré comme potentiel agent anti myélomateux au cours d'un screening pour réadaptation médicamenteuse (96). Le tofacitinib se révèle un agent prometteur pour inverser les effets prolifératifs tumoraux du microenvironnement MM via la voie IL6-JAK-STAT, peut-

être même plus efficace que le ruxolitinib de manière encore mal expliquée. Sa spécificité pour JAK3 a été questionnée sans causalité évidente puisque la combinaison du ruxolitinib avec JAK3 inhibiteur était inférieure au tofacitinib en mono- ou en coculture.

L'effet du tofacitinib semble potentialisé par la co-utilisation du vénétoclax (inhibiteur du Bcl-2) qui fait également l'objet d'études d'efficacité dans le cadre du myélome (97).

Au total, les JAKi semblent être un traitement intéressant dans le développement de l'arsenal thérapeutique contre le myélome avec des explications physiopathologiques qui se précisent et des études in vitro prometteuses. Cependant, il faudrait confirmer cet effet thérapeutique positif par des études cliniques de grande ampleur.

Il est important de continuer à comprendre les voies de survie alternatives utilisées dans le MM et le mode d'échappement du MM aux différents traitements pour pouvoir optimiser au mieux la prise en charge et les associations de traitements.

3.c) Autres thérapeutiques utilisées en rhumatologie ayant fait l'objet d'études dans le myélome, et données disponibles dans la MGUS

On a vu dans la physiopathologie du myélome que l'IL6 tenait une place centrale dans les interactions en favorisant la prolifération et la survie des plasmocytes malins. Depuis les années 70, la voie de l'IL6 apparaît comme une voie pivot de la régulation immunitaire (98). Avant toute utilisation dans les pathologies inflammatoires, la voie de l'IL6 a montré un intérêt dans le myélome suite à une publication de 1988. Des oncologues français ont alors mené un essai clinique ouvert chez des patients atteints de myélomes multiples traités par anti IL6 murin en 1995 (99). Bien qu'aucun des patients traités n'ait connu une amélioration de son état ou une rémission dans le rapport initial de l'essai, une analyse post-hoc a révélé que le traitement avec l'anti-IL-6 présentait une certaine efficacité chez les patients qui produisaient de faibles concentrations d'IL-6.

C'est finalement dans la maladie de Castelman que le **tocilizumab** a ensuite été approuvé pour la première fois avant de trouver sa place dans la prise en charge de rhumatismes et autres pathologies inflammatoires.

Actuellement, plus de 20 ans plus tard, plusieurs essais ont évalué l'intérêt d'ajouter un anticorps monoclonal chimérique contre l'IL-6, le **siltuximab**, au traitement du myélome avec des résultats très modestes notamment en association au bortézomib-melphalan-prednisone

(100)(101)(102) et des résultats non significatifs en monothérapie ou en association au bortézomib (103)(104).

Les anti-TNF alpha, utilisés en pratique courante en rhumatologie, ont fait l'objet de très peu d'études dans un contexte de gammopathie monoclonale. Le TNF- α étant un puissant inducteur d'apoptose dans les lignées cellulaires de MM, on a supposé que le blocage de l'activité du TNF- α pourrait être associé au développement du MM ou à la progression de la MGUS (105). Une étude pilote datant de 2010, portant sur 10 patients atteints de myélome, traités par étanercept, a montré un profil de sécurité acceptable de l'étanercept sans rémission de l'hémopathie par ailleurs, voir même une accélération de l'évolution du MM peu après le début du traitement (106). 3 cas reports rapportent une stabilité ou une aggravation d'une gammopathie monoclonale (2 myélomes indolents et une MGUS) sous anti-TNF α (adalimumab, étanercept ou infliximab) (107)(108)(109). Une étude observationnelle portant sur 191 patients s'est intéressée au risque de développer une MGUS sous anti-TNF α avec l'apparition de 3 cas après une moyenne de 6 ans de traitement avec une faible probabilité d'imputabilité à l'anti-TNF α (110). Devant ce peu de données, les directives actuelles suggèrent la prudence dans l'utilisation de ces médicaments chez les patients atteints d'affections malignes ou pré-malignes. Cependant, la MGUS n'est pas spécifiquement mentionnée dans ces directives. Étant donné la fréquence de MGUS dans notre population de patients atteints de rhumatisme inflammatoire, ces différentes observations incitent, bien sûr, à une certaine vigilance en cas d'introduction d'anti-TNF α dans un contexte de MGUS, avec nécessité de surveillance rapprochée. L'expérience de la communauté rhumatologique dans cette situation est plutôt très rassurante.

Le **rituximab**, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 est déjà très utilisé en hématologie pour la prise en charge thérapeutique des pathologies lymphomateuses (111).

La mise en évidence d'un petit sous-ensemble de cellules B CD20⁺ clonotypiques chez les patients atteints de myélome multiple a fait poser la question de l'efficacité du rituximab dans cette pathologie. Il a été émis l'hypothèse que ces lymphocytes B clonotypiques représentent des réservoirs de résistance aux médicaments et peuvent être responsables de la rechute. Les quelques études cliniques portant sur un petit nombre de sujets, n'ont pas démontré d'efficacité clinique de ce traitement dans le myélome, que ce soit en monothérapie (112) (113) ou en association au melphalan (114).

Dans l'hémopathie de Waldenström, le rituximab associé au bortézomib +/- la dexaméthasone faible dose semble apporter un bénéfice clinique en première ligne de traitement, permettant un

espacement du traitement par bortézomib et par conséquent une réduction de la neurotoxicité (115)(116).

Au total, un antécédent de MGUS ne constitue pas une contre-indication à un traitement par rituximab mais nécessite une surveillance régulière de l'électrophorèse des protéines.

D'après un case report portant sur 2 patients datant de 2019, l'**abatacept** semble représenter une piste thérapeutique à explorer dans les gammopathies monoclonales. Plusieurs expériences réalisées in vitro sur des lignées cellulaires de myélome ainsi que sur des modèles murins de myélome ont établi des preuves en faveur de l'interaction CD28-CD86 en tant que facteur de survie cellulaire majoré en cas de rechute ou après une autogreffe. Les clones de myélome peuvent être sensibles à la maladie. On pense que les clones de myélome peuvent être sensibilisés à des doses subthérapeutiques de melphalan en présence de CTLA4Ig7 par potentialisation de la cytotoxicité médiée par les cellules (117). Une étude de phase II est en cours pour évaluer l'efficacité de l'association abatacept/ixazomib citrate/dexaméthasone en traitement du myélome réfractaire (NCT03457142).

Le **léflunomide**, approuvé comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde depuis 1998 a fait l'objet d'un premier essai clinique de phase 1 chez 12 patients atteints de MM avec une très bonne tolérance, une toxicité minimale mais surtout une stabilisation de la maladie en utilisant les mêmes doses que celles approuvées par la FDA pour la polyarthrite rhumatoïde (118). Selon une étude préclinique, le léflunomide inhiberait plusieurs kinases, altérant l'expression de protéine c-Myc, proto oncogène surexprimé dans une grande partie des cellules myélomateuses. Il existerait une synergie du léflunomide (régule à la baisse le niveau transcriptionnel de c-Myc) en association au lénalidomide (régule à la baisse le niveau post transcriptionnel de c-Myc) (119).

Il n'y a pas de données rapportées sur le méthotrexate ou la salazopyrine et la MGUS.

4. Objectifs et hypothèses de ce travail :

4.a) Hypothèses de l'étude JAKPIC

Le myélome étant encore une pathologie incurable, la question se pose de plus en plus dans les études de traiter la maladie à une forme précoce avec des traitements bien tolérés pour éviter l'évolution vers une forme symptomatique difficile à stabiliser ensuite (120). Dans cette optique, nos traitements rhumatologiques semblent susciter l'intérêt avec des résultats in vitro/in vivo intéressants pour le rituximab, l'abatacept, le léflunomide mais surtout les JAKi qui ont donné lieu au plus grand nombre d'études. Malheureusement, tous ces traitements ont fait l'objet de très petites études cliniques et mériteraient des études sur des cohortes plus conséquentes.

Actuellement, les JAKi prennent une place grandissante dans notre arsenal thérapeutique des rhumatismes inflammatoires avec le développement actuel de nombreuses molécules à venir sur le marché.

La MGUS touchant 2 à 4% des sujets de plus de 50 ans avec un surrisque en cas de rhumatisme inflammatoire, nous sommes régulièrement confrontés à la découverte fortuite d'un pic monoclonal chez nos patients.

Les études citées précédemment semblent appuyer l'intérêt d'un traitement anti JAK dans les gammopathies monoclonales avec une nécessité de preuves in vivo/en vraie vie notamment le tofacitinib qui paraît particulièrement prometteur in vitro.

Nos patients traités par JAKi pour un rhumatisme inflammatoire, atteints d'une maladie à un stade précoce (MGUS ou myélome latent le plus souvent) paraissent constituer un pool optimal pour une utilisation clinique des JAKi, à un stade où les plasmocytes sont le plus dépendants des signaux micro-environnementaux. En effet, les cellules myélomateuses semblent devenir de plus en plus indépendantes avec l'évolution de la maladie.

Et si les JAKi prescrits pour un rhumatisme inflammatoire permettaient d'éviter le passage du stade MGUS à MM ? Bien qu'à ce jour, la MGUS ne constitue pas une indication thérapeutique en soi, cette comorbidité pourrait orienter la décision thérapeutique avec prescription de JAKi en première intention si cette option permettait de réduire l'évolution vers le stade de MM.

4.b) Conduite de l'étude JAKPIC

Nous avons mené une étude intitulée JAKPIC dans laquelle nous nous sommes intéressés aux patients traités par JAKi dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire et présentant une gammopathie monoclonale. Le but étant d'apprécier l'effet du traitement par JAKi sur la gammopathie monoclonale.

Ce travail est né de la découverte fortuite d'une régression du pic monoclonal chez 3 de nos patients suivis en rhumatologie au CHU de Bordeaux pour un rhumatisme inflammatoire chronique traité par inhibiteur de JAK. Cette observation associée aux données de la littérature a motivé le screening de tous les patients traités par inhibiteurs de JAK pour un rhumatisme inflammatoire au sein de notre service de rhumatologie, soit un total de 421 patients éligibles passés en revue. Nous avons finalement retenu un total de 10 patients présentant une anomalie monoclonale à type de pic individualisable ou une immunofluorescence positive. Les patients exclus avaient soit une électrophorèse des protéines sériques normale, soit une anomalie à type d'hypergammaglobulinémie polyclonale dans le contexte de rhumatisme inflammatoire, soit une absence de donnée disponible à ce sujet dans le dossier.

Dans le but d'élargir notre cohorte de patients traités par JAKi et suivis pour une gammopathie monoclonale, nous avons diffusé un appel à observation auprès du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) (annexe 1) via une fiche de renseignements (CRF annexe 2) à remplir accompagné d'une note d'information à l'intention du patient à signer et à nous retourner en cas de non-opposition à l'utilisation des données (annexe 3). Cette démarche nous a permis de recruter 2 patients supplémentaires.

Enfin, nous avons diffusé ce même appel à observation par mail auprès des investigateurs de la cohorte MAJIK (Étude multicentrique observationnelle prospective chez des patients traités par JAK inhibiteurs pour un rhumatisme inflammatoire) avec un retour positif qui nous a permis de recruter 2 patients supplémentaires originaires de Besançon et Lyon.

Ainsi, nous avons pu étudier les données de 14 patients âgés de 48 à 82 ans dans l'article qui va suivre.

II. CONCISE REPORT

Evolution of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in patients treated with JAK inhibitors for rheumatic diseases (JAKPIC study)

D. Faganello¹, P. Meunier¹, A. Bertrand², E. Toussiro³, F. Coury⁴, D. Shima¹, C. Richez¹, M-E. Truchetet¹, T. Schaeverbeke¹, M. Kostine¹ ; Club Rhumatismes et Inflammations

¹ Department of Rheumatology, National Reference Center for Systemic Autoimmune Rare Diseases, Bordeaux University Hospital, 33 000 Bordeaux, France

² Department of Rheumatology, Suburbain Bouscat Hospital, 33110 Le Bouscat

³ Department of Rheumatology, Besancon University Hospital, 25 000 Besancon

⁴ Department of Rheumatology, Lyon University Hospital, 69 002 Lyon

Corresponding author : Dr Marie Kostine, Rheumatology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Hopital Pellegrin, Place Amelie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France. Email : marie.kostine@chu-bordeaux.fr ; Phone number : + 33556795483

Conflict of interest :

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article

ABSTRACT

Objective : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) is common in our patients with inflammatory rheumatic diseases, but literature data are scarce concerning the effect of our rheumatological therapies on these pre-malignant condition. The aim of this study was to investigate the evolution of MGUS under JAK inhibitors (JAKi).

Methods : We conducted a retrospective observational study initially monocentric and then we launched a call for observations through both french national network Club Rhumatismes et Inflammations and investigators of the MAJIK registry.

All patients treated with JAK inhibitors for an active rheumatic disease with monoclonal abnormality prior to JAKi initiation, both serum monoclonal protein or abnormal immunoglobulin detected in immunofixation without spike at serum protein electrophoresis, were eligible

Results : 14 patients were identified, 8 women and 6 men, with a mean age of 65 years. The majority of patients (n=10/14) had rheumatoid arthritis, 2 patients had spondyloarthritis and 2 others had psoriatic arthritis. The JAKi prescribed was baricitinib (n=7), tofacitinib (n=4), or upadacitinib (n=3), and 2 patients had received multiple JAKi. The mean duration of treatment was 12 months. 12 patients had individualized serum monoclonal protein (IgG Kappa n=6; IgG Lambda n=3; IgM Kappa n=2; IgA Lambda n=1) ranging from 0,16g/dL to 2,3g/dL. With a follow-up ranging from 2 to 23 months, 6 of 12 patients experienced a decrease in serum monoclonal protein level and six had a stable serum monoclonal protein level. Moreover, 2 patients had no integrable peak but a positive IgG Lambda immunofixation which became negative for both patients.

Conclusion: Treatment with JAKi could be an interesting therapeutic option for our patients with inflammatory rheumatism and MGUS.

Keywords: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, JAK inhibitors, rheumatic diseases, Rheumatoid arthritis, Myeloma

INTRODUCTION:

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) is a benign hematological condition but considered an obligate precursor to multiple myeloma with 1% risk of evolution per year. Unfortunately, myeloma is still a poor prognosis disease with low chances of cure and unavoidable relapse.

In recent years, a better understanding of the pathophysiology of this disease and the mechanisms of interaction between myeloma cells and the microenvironment has led to the development of new therapeutic targets. By blocking the IL6/JAK/STAT3 pathway, JAK inhibitors (JAKi) appear to be able to limit myeloma proliferation, both alone and especially in combination with other conventional chemotherapies (1). Thus, ruxolitinib (a selective JAK1/2 inhibitor) has been studied in several *in vitro* studies and in a multicenter phase 1 clinical trial on myeloma patients with promising results (2). Similarly, tofacitinib (a selective JAK1/3 inhibitor) showed *in vitro* reversing tumor proliferative effects of the myeloma microenvironment, although the mechanism of action is still unclear (3)

JAKi have demonstrated their efficacy in several rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and spondyloarthritis (SA), becoming an emerging class of oral therapeutics in the field (4). So far, four JAKi were approved in various indications: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib and filgotinib. The prevalence of MGUS in patients with rheumatic diseases is not well known but seems to be higher than in general population (5). However, there are scarce data regarding the impact of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on MGUS.

After an observation of M-spike regression in three patients treated with JAKi for a rheumatic disease at our institution, and based on preclinical and clinical data in myeloma, we aimed to evaluate the impact of JAKi on MGUS when initiated for an active rheumatic disease.

METHODS:

Study design and population

We conducted an observational retrospective multicentre study. First, all patients treated with JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib and filgotinib) for an active rheumatic disease in our rheumatology department were screened until July 2021 to identify patients with monoclonal abnormality prior to JAKi initiation, both serum monoclonal protein or abnormal

immunoglobulin detected in immunofixation without spike at serum protein electrophoresis. Then, we launched a call for observations through both french national network Club Rhumatismes et Inflammations and investigators of the MAJIK registry, a prospective observational multicentre study including patients treated with JAK inhibitors for inflammatory arthritis. There was no minimum duration of treatment required.

Data collected

After patient consent, clinical and biological data were collected by the treating physician through a standardised case report form. Data assessed were: patient characteristics (age, gender), type of rheumatic disease and JAKi prescribed, previous and concomitant rheumatic treatments (csDMARD, bDMARDs, glucocorticoids), date of MGUS diagnosis, type of gammopathy (IgG, IgA, IgM, IgD) with its light chains (kappa or lambda), dosage of the initial serum monoclonal protein and follow-up value available (in g/dL).

RESULTS

Patient cohort

Of the 421 patients treated with JAKi for inflammatory arthritis from 2017 to July 2021 in the department of rheumatology at Bordeaux University Hospital, 10 had a pre-existing monoclonal abnormality and were included in the study. Four additional patients were identified through our national networks (**Supplementary Figure 1**).

Detailed baseline characteristics are described in **Table 1**.

Patients had a mean age of 65 years, 57 % were women. Ten patients had RA, two patients had spondyloarthritis and two had psoriatic arthritis. Patients were treated with Baricitinib (n=7; 43%), Tofacitinib (n=4; 29%) or Upadacitinib (n=3; 14%), with a mean duration of 12 months. The majority of patients received several previous bDMARDs with only three patients being treated with JAKi as first-line therapy (**Supplementary Table 1**). Patients were on a mean 3.6 lines of treatment. Of note, two patients received several JAKi. Concomitant treatment with methotrexate was noticed in 43% of patients, glucocorticoids in 36% and non-steroidal anti-inflammatory drugs in 7%.

Monoclonal abnormality and its evolution

At the JAKi initiation, 12 patients (86%) had an individualized serum monoclonal protein, either IgG Kappa (n=6, 43%), IgG Lambda (n=3, 36%), IgM Kappa (n=2, 14%) or IgA Lambda

(n=1, 7%), ranging from 0.16 to 2.3g/dL (**Table 1**). Two patients did not have serum monoclonal protein but a positive immunofixation IgG Lambda.

With a follow-up period of 2 to 23 months, 6 of 12 patients experienced a decrease in serum monoclonal protein level and six patients had a stable serum monoclonal protein level with less than 0.1g/dL variability (**Figure 1**). The maximal decrease observed was an initial IgG Kappa of 2.3g/dL decreasing to 0.2g/dL at month 14. During follow-up, two patients did not have any detectable serum monoclonal protein on serum electrophoresis (initial value of 5.2g/l and 1.6g/l), but still a positive immunofixation. The two patients with only an initial positive IgG Lambda immunofixation were found with negative immunofixation at month 8 and 11. The mean decrease of the serum monoclonal protein was 55% under upadacitinib, 41% under baricitinib and 23% under tofacitinib. Significant decrease of serum monoclonal protein was observed only for IgG type.

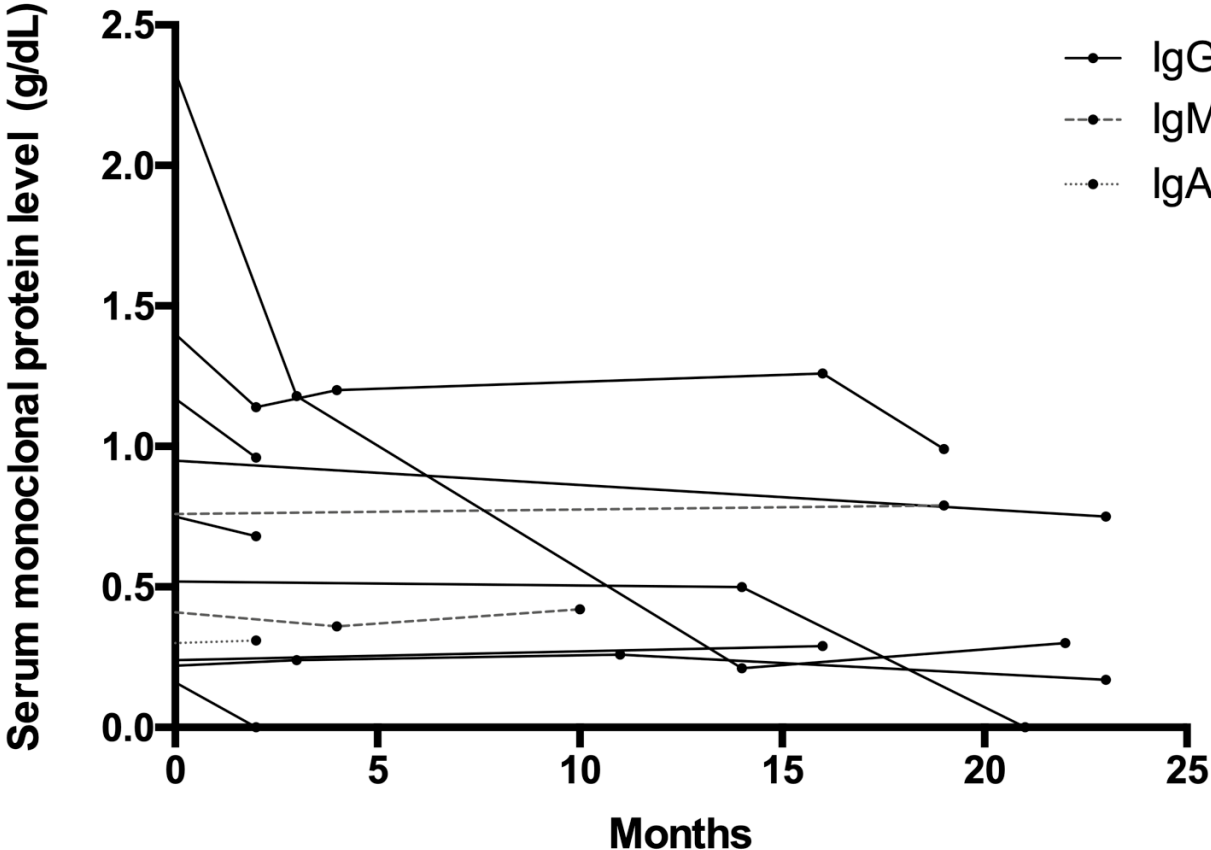


Figure 1 – Serum monoclonal protein evolution (g/dL) under JAK inhibitor

DISCUSSION

We report here the first series of patients treated with JAKi for inflammatory arthritis with concomitant MGUS, and found that half of patients experienced a decrease in their serum monoclonal protein value while it remained stable for the other half of patients. None had an increase of the monoclonal abnormality.

Several studies have already demonstrated the value of JAKi in multiple myeloma, often combined with standard chemotherapy. Owing to the continuum between MGUS and myeloma, our rheumatic patients with early-stage disease (MGUS or rarely latent myeloma) appeared to be an optimal population to observe the clinical efficiency of JAKi on MGUS. Indeed, at the MGUS stage, plasma cells are more dependent on micro-environmental signaling than myeloma cells.

So far, there is no clear recommendation for the use of bDMARDs or tsDMARDs in the context of MGUS, which represents a pre-malignant condition. Clinical experience during the last decades is reassuring but literature data are scarce, with case reports on TNFi use (6)(7). Also, owing to the central role of IL-6 in the pathophysiology of myeloma, IL-6 inhibitors were initially proposed for clinical application in this condition (8). Although MGUS is not currently a therapeutic indication, this comorbidity could lead to the choice of JAKi as first-line therapy in our patients with active inflammatory arthritis. Whether this therapeutic option would reduce the risk of progression to the myeloma stage is still to be determined.

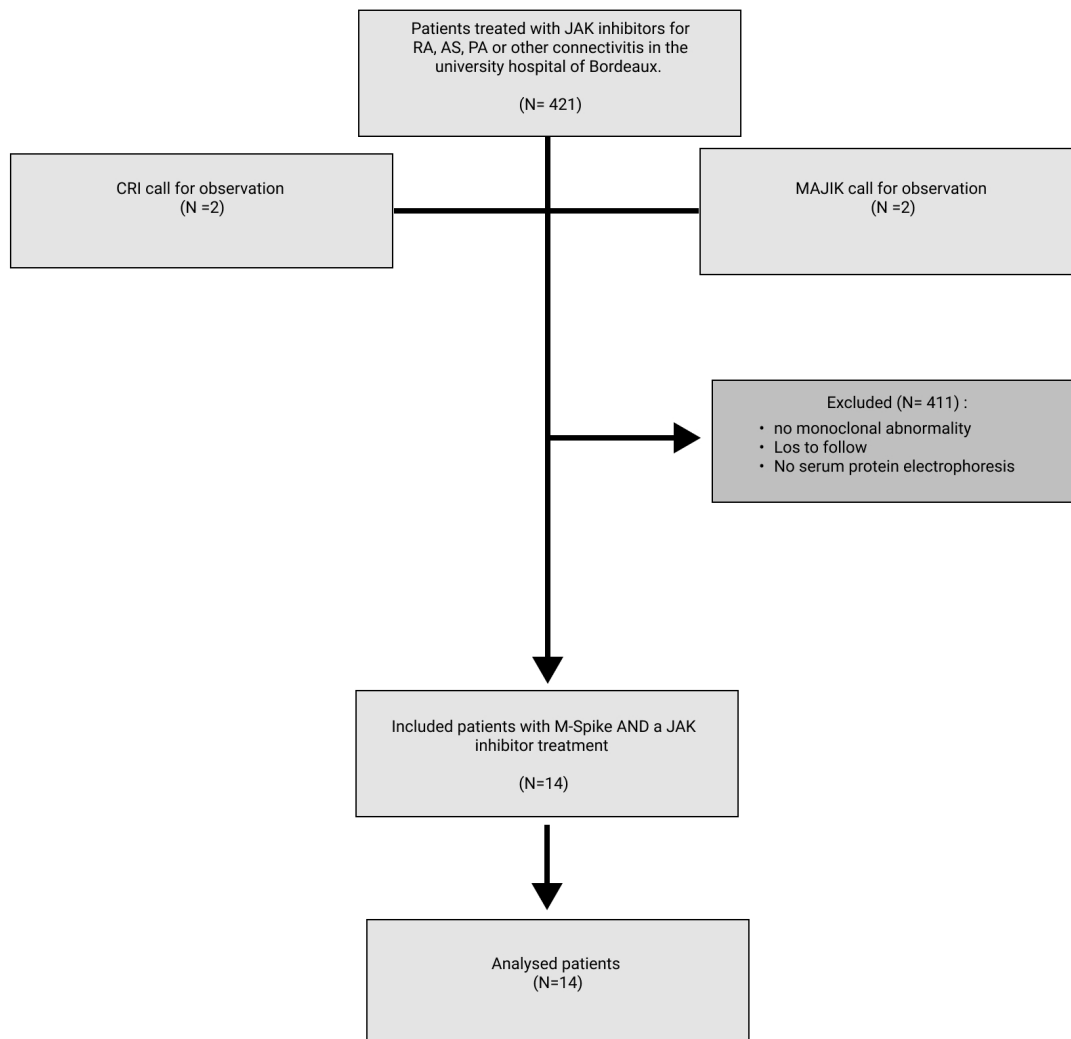
Our study acknowledges some limitations beyond its retrospective design and the lack of uniformity in the follow-up of serum monoclonal proteins, the lack of a control group. Furthermore, some patients had a follow-up of only 2 months owing to recent prescription of JAKi. Larger cohorts and longer follow-up are warranted to confirm our data and assess whether this is a class effect or if JAKi selectivity might have a different impact. The study of Lam & al suggested a superior efficacy of tofacitinib compared to ruxolitinib *in vitro* (3). Our study did not find an obvious superiority of the anti-JAK 1/3 compared to the other molecules, but the small number of patients prevents any firm conclusion. Furthermore, future studies should assess specifically if the type of immunoglobulin could influence the response to JAKi, since the small number of patients with IgM or IgA monoclonal abnormalities in our cohort was a limiting factor for such analysis.

In conclusion, this study brings reassuring and promising data on the MGUS evolution in patients treated with JAKi for rheumatic diseases, which may guide the choice of treatment in patients with both conditions.

Patient	Gender	Age	Rheumatic disease	JAK inhibitor	Duration of JAKi (months)	Number of previous bDMARDs	Concomitant rheumatic treatments	MGUS - immunoglobulin type	Initial serum monoclonal protein value (g/dL)	M-spike evolution under JAK inhibitor
1	F	71	RA	baricitinib	4	0	GC 5 mg/day	IgG Kappa	2,33	Regression
2	M	66	RA	baricitinib	4	1	0	IgG Kappa	0,52	Complete regression with IF+
3	F	54	Axial and peripheral SA	tofacitinib	4	4	MTX 10/week	IgG Kappa	1,4	Regression
4	F	61	PsA	tofacitinib	28	0	0	IgG Kappa	0,22	Stable
5	M	62	RA	baricitinib/tofacitinib	17	4	MTX 20 mg/week + GC 5 mg/day	IgG Kappa	0,24	Stable
6	F	48	RA	baricitinib	12	2	GC 1 mg/day	IgM kappa	0,41	Stable
7	F	53	RA	upadacitinib/tofacitinib/ baricitinib	13	3	0	IgG Lambda	0,757	Stable
8	F	77	PsA	tofacitinib	2	3	MTX 25 mg/week	IgG Lambda	1,17	Regression
9	M	79	RA	baricitinib	43	7	0	IgG Kappa	0 ,95	Regression
10	M	60	RA	upadacitinib	4	1	MTX 20 mg/week + GC 5 mg/day	IgG Lambda	0,16	Complete regression with IF+
11	M	62	Axial SA	upadacitinib	2	1	NSAIDs	IGM Kappa	0,75	Stable
12	M	57	RA	baricitinib	4	0	MTX 25 mg/week	IgA lambda	0,3	Stable
13	F	79	RA	baricitinib	18	8	GC 7 mg/day	IgG Lambda	IF+	IF -
14	F	82	RA	tofacitinib	13	2	MTX 20 mg/week	IgG Lambda	IF+	IF -

Table 1 – Patient characteristics (n=14) – F: female ; GC: glucocorticoids ; Ig : Immunoglobulin ; M: male, MTX : Methotrexate ; NSAIDs : Non- steroidal anti-inflammatory drugs ; PsA : Psoriatic Arthritis ; RA : rheumatoid arthritis ; SA : Spondylarthritis

Supplementary data



Supplementary Figure 1 - Flow chart (RA : rheumatoid arthritis, AS : spondyloarthritis, PA : psoriatic arthritis, CRI : Club Rhumatismes et Inflammations, MAJIK : French registry of patients treated with aJAK inhibitors)

Patient	Previous treatment before JAKi
1	None
2	Etanercept
3	Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ixekizumab
4	None
5	Adalimumab, Infliximab, Tocilizumab, Abatacept
6	Adalimumab, Tocilizumab
7	Etanercept, Infliximab, Certolizumab
8	Etanercept, Adalimumab, Golimumab
9	Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Certolizumab
10	Abatacept
11	Etanercept
12	None
13	Infliximab, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab, Etanercept, Certolizumab, Adalimumab, Golimumab
14	Etanercept, Abatacept

Supplementary Table 1 – Patients previous treatment before JAK inhibitor

Références

- (1) Mughal TI, Girnius S, Rosen ST, Kumar S, Wiestner A, Abdel-Wahab O, et al. Emerging therapeutic paradigms to target the dysregulated JAK/STAT pathways in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. sept 2014;55(9):1968-79.
- (2) Berenson JR, To J, Spektor TM, Martinez D, Turner C, Sanchez A, et al. A Phase I Study of Ruxolitinib, Lenalidomide, and Steroids for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 15 mai 2020;26(10):2346-53.
- (3) Lam C, Ferguson ID, Mariano MC, Lin Y-HT, Murnane M, Liu H, et al. Repurposing tofacitinib as an anti-myeloma therapeutic to reverse growth-promoting effects of the bone marrow microenvironment. *Haematologica*. 2018;103(7):1218-28.
- (4) Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. janv 2021;80(1):71-87.
- (5) Garton MJ, Keir G, Dickie A, Steven M, Rennie JAN. Prevalence and long-term significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 mars 2006;45(3):355-6.
- (6) Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF- α treatment. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1 janv 2007;36(5):405-6.
- (7) Prignano F, Pescitelli L, Ricceri F, Ermini A, Lotti T. Development of MGUS in psoriatic patients: a possible undiagnosed event during anti-TNF- α -treatment: MGUS and anti-TNF- α treatments. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. nov 2012;26(11):1444-8.
- (8) Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 23 avr 2020;1-11.

III. PERSPECTIVES

Ce travail a été réalisé en collaboration avec nos collègues rhumatologues d'autres hôpitaux de France grâce à un appel à observation auprès du CRI et des investigateurs de la cohorte MAJIK.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à l'impact d'un traitement par JAKi sur une MGUS, montrant une stabilité ou une diminution parfois significative du pic chez l'ensemble des 14 patients étudiés. Certains patients ont même vu disparaître leur pic monoclonal ou une immunoglobuline présente de manière anormale à l'immunofluorescence.

Nos conclusions restent limitées par le faible nombre de patients inclus mais ces résultats corroborent des données précliniques et cliniques récentes montrant une efficacité d'un JAKi, le ruxolitinib, en association à d'autres chimiothérapies approuvées, dans le myélome. Pour le moment, nous disposons d'un très petit nombre de données cliniques sur le sujet mais l'utilisation grandissante des inhibiteurs de JAK en hématologie et dans les pathologies inflammatoires devrait permettre d'accroître l'état des connaissances à ce sujet.

A noter que nos données restent à préciser notamment en fonction du type de gammopathie monoclonale car la quasi-totalité de nos patients étaient porteurs d'une gammopathie monoclonale de type IgG. Il faudrait également établir l'effet en fonction de la molécule anti JAK utilisée.

La prescription de JAKi a augmenté ces derniers mois avec la commercialisation de nouvelles molécules et l'extension des indications en rhumatologie (rhumatisme psoriasique, spondylarthrite)

Nos résultats sont donc précoces pour certains patients et la poursuite du suivi permettra de confirmer ou non nos résultats dans le temps.

En l'absence de consensus quant à la conduite à tenir en cas de MGUS qui est un état pré-malin, nos premiers résultats encourageants ou du moins rassurants ont attiré l'attention.

Au moment d'imprimer ce travail de thèse, je reçois tout juste 4 nouveaux dossiers de patients traités par JAKi pour un rhumatisme inflammatoire et surveillés pour une MGUS (un dossier du CHU d'Amiens, deux dossiers de l'APHP et un dossier du CH de Pau) : un patient présente

une baisse quantitative du pic monoclonal, un autre présente une stabilité du pic et les deux derniers sont en cours de réévaluation.

Notre cohorte de patients devrait donc s'agrandir au cours des prochains mois nous permettant d'élargir nos résultats avant de soumettre ce travail à publication.

L'histoire naturelle de la MGUS reste l'évolution fréquente vers le myélome qui reste une pathologie incurable et difficile à prendre en charge. Et si les JAKi prescrits pour un rhumatisme inflammatoire permettaient d'éviter le passage du stade MGUS à celui de MM ?

En réalisant ce travail, nous nous posons la question de privilégier une biothérapie par JAKi en première intention, en cas de gammopathie monoclonale à type de MGUS concomitante d'un rhumatisme inflammatoire non contrôlé, d'autant qu'il existe très peu de données concernant l'utilisation de bDMARDs ou de tsDMARDs dans ce contexte.

Ce recours en première intention aux JAKi sera également à moduler selon la précision du risque thromboembolique et du risque de néoplasie solide sous JAKi, risques potentiellement augmentés sous tofacitinib selon une alerte récente de l'ANSM avec un effet potentiellement lié à la classe thérapeutique. A ce jour et dans l'attente de données complémentaires, on recommande une utilisation prudente des JAKi chez les personnes au-delà de 65 ans. Or, la gammopathie monoclonale est plutôt une pathologie du sujet âgé donc l'ensemble de ces données restent à affiner avec une balance bénéfice/risque à établir avant de statuer sur une conduite à tenir claire.

Les JAKi étant utilisés de manière de plus en plus courante en gastro-entérologie, en dermatologie ou encore en médecine interne, notre travail pourrait intéresser nos confrères non-rhumatologues et permettre de multiplier les données observationnelles.

Au décours de ce travail, je pense qu'il serait intéressant d'effectuer un travail plus global pour observer l'évolution d'une MGUS sous biothérapie chez nos patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire. En effet, il existe très peu de données sur nos anti-TNF α et, comme discuté plus haut, il existerait un intérêt potentiel à l'utilisation de l'abatacept ou du léflunomide dans ce cas-là.

Une vision plus globale de l'évolution d'une MGUS chez nos patients sous biothérapie nous permettrait d'affiner nos recommandations pour privilégier les thérapeutiques les plus sûres afin d'éviter toute évolution vers la pathologie myélomateuse.

IV. REFERENCES

- (1) Atkin, Catherine, A.Richter, et E.Sapey. « What Is the Significance of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance? » *Clinical Medicine* 2018: 391-96.
- (2) Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 11 janv 2018;131(2):163-73.
- (3) International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma [Internet]. International Myeloma Foundation
- (4) Wadhera RK, Rajkumar SV. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. Oct 2010;85(10):933-42.
- (5) Gerecke, Christian, S.Fuhrmann,et al. « The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma ». *Deutsches Aerzteblatt Online*, juillet 2016.
- (6) SPF. « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ».
- (7) Zhou, Linghui, Qin Yu et al « Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019 ». *BMC Cancer* mai 2021: 606.
- (8) « Hémopathies malignes - Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine ».
- (9) Landgren, Ola, Robert A. Kyle et al. « Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study ». *Blood* 113, 2009: 6386-91.
- (10) Kachuri, Linda, M. Anne Harris, et al « Cancer Risks in a Population-Based Study of 70,570 Agricultural Workers: Results from the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC) ». *BMC Cancer* 2017 : 343.
- (11) Landgren, Ola, R.Zeig-Owens, et al. « Multiple Myeloma and Its Precursor Disease Among Firefighters Exposed to the World Trade Center Disaster ». *JAMA Oncology* 2018 : 821-27.
- (12) Amara S, Dezube BJ, Cooley TP, Pantanowitz L, Aboulafia DM. HIV-Associated Monoclonal Gammopathy: A Retrospective Analysis of 25 Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1 nov 2006;43(9):1198-205.
- (13) Fiorino A, Atac B. Paraproteinemia, plasmacytoma, myeloma and HIV infection. *Leukemia*. déc 1997;11(12):2150-6.
- (14) Passweg J, Thiel G, Bock HA. Monoclonal gammopathy after intense induction immunosuppression in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. déc 1996;11(12):2461-5.
- (15) Garton MJ, Keir G, Dickie A, Steven M, Rennie JAN. Prevalence and long-term significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1 mars 2006;45(3):355-6.

- (16) Sergentanis, Theodoros N., Flora Zagouri, et al. « Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses ». *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 15, n° 10 (octobre 2015) : 563-577.e1-3.
- (17) VanValkenburg, MaryAnn E. et al. « Family History of Hematologic Malignancies and Risk of Multiple Myeloma: Differences by Race and Clinical Features ». *Cancer Causes & Control: CCC* 27, 2016 : 81-91.
- (18) Mateos, María-Victoria, et Ola Landgren. « MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology ». In *Plasma Cell Dyscrasias*, édité par Aldo M. Roccaro et Irene M. Ghobrial, 169:3-12.
- (19) Kyle, Robert A., Terry M. Therneau et al. « A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance ». *New England Journal of Medicine* 346 2002 : 564-69.
- (20) Nieuwenhuijzen, Niels van et al « From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells ». *Cancer Research* 78 2018 : 2449-56.
- (21) González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 1 nov 2007;110(9):3112-21.
- (22) Pérez-Persona E, Vidriales M-B, Mateo G, García-Sanz R, Mateos M-V, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 1 oct 2007;110(7):2586-92.
- (23) Sanz-Rodríguez, F., N. Ruiz-Velasco et al « Characterization of VLA-4-Dependent Myeloma Cell Adhesion to Fibronectin and VCAM-1 ». *British Journal of Haematology* 107, 1999 : 825-34.
- (24) Kawano, M. M., N. Huang et al « Homotypic Cell Aggregations of Human Myeloma Cells with ICAM-1 and LFA-1 Molecules ». *British Journal of Haematology* 79, 1991 : 583-88
- (25) Rossi, Jean-François, Zhao-Yang Lu et al « Interleukin-6 as a Therapeutic Target ». *Clinical Cancer Research* 21, 2015 : 1248-57.
- (26) Hideshima, Teru, Constantine Mitsiades, Giovanni Tonon, et al « Understanding Multiple Myeloma Pathogenesis in the Bone Marrow to Identify New Therapeutic Targets ». *Nature Reviews Cancer* 7, 2007: 585-98.
- (27) Brigle, Kevin, et Barbara Rogers. « Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma ». *Seminars in Oncology Nursing* 33, 2017 : 225-36.
- (28) Jelinek, Tomas, Bruno Paiva, et Roman Hajek. « Update on PD-1/PD-L1 Inhibitors in Multiple Myeloma ». *Frontiers in Immunology* 9, 2018 : 2431.
- (29) Ray, A, D S Das, Y Song, P Richardson et al « Targeting PD1–PDL1 Immune Checkpoint in Plasmacytoid Dendritic Cell Interactions with T Cells, Natural Killer Cells and Multiple Myeloma Cells ». *Leukemia* 29, 2015 : 1441-44.
- (30) Bianchi, Giada, et Nikhil C. Munshi. « Pathogenesis beyond the Cancer Clone(s) in Multiple Myeloma ». *Blood* 125, 2015 : 3049-58. `

- (31) Podar K, Tai YT, Davies FE et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98: 428–435.
- (32) Panaroni, Cristina, Andrew J. Yee, et Noopur S. Raje. « Myeloma and Bone Disease ». *Current Osteoporosis Reports* 15, 2017 : 483-98.
- (33) Giuliani, Nicola, et Vittorio Rizzoli. « Myeloma Cells and Bone Marrow Osteoblast Interactions: Role in the Development of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma ». *Leukemia & Lymphoma* 48, 2007 : 2323-29.
- (34) Andrews, S. W., S. Kabrah, J. E. May, et al « Multiple Myeloma: The Bone Marrow Microenvironment and Its Relation to Treatment ». *British Journal of Biomedical Science* 70, 2013 : 110-20.
- (35) Kawano, Yawara, Michele Moschetta, et al « Targeting the Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma ». *Immunological Reviews* 263, (2015): 160-72.
- (36) Robak P, Drozd I, Szemraj J, Robak T. Drug resistance in multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*. nov 2018;70:199-208.
- (37) Podar, K, D Chauhan, et KC Anderson. « Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy ». *Leukemia* 2009 : 10-24.
- (38) Herlihy, Sarah E., Cindy Lin, et Yulia Nefedova. « Bone Marrow Myeloid Cells in Regulation of Multiple Myeloma Progression ». *Cancer Immunology, Immunotherapy* 66, 2017 : 1007-14.
- (39) Palumbo, Antonio, et Kenneth Anderson. « Multiple Myeloma ». *New England Journal of Medicine* 364, 2011 : 1046-60
- (40) Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orłowski RZ, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 10 avr 2020;38(11):1126-37.
- (41) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. nov 2014;15(12):e538-48.
- (42) Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 5 août 2010;116(5):679-86.
- (43) Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 6 avr 2017;376(14):1311-20.
- (44) Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 6 juill 2019;394(10192):29-38.
- (45) McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 10 oct 2017;35(29):3279-89.

- (46) Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J.* 6 mars 2020;10(3):33.
- (47) Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 19 janv 2019;393(10168):253-64.
- (48) Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, Hofmeister CC, Almaula DK, Heffner LT, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 10 juin 2020;38(17):1928-37.
- (49) Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 11 janv 2020;395(10218):132-41.
- (50) Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 30 mai 2019;380(22):2104-15.
- (51) Cao, Biyin, et Xinliang Mao. 2011. « The ubiquitin-proteasomal system is critical for multiple myeloma: implications in drug discovery ». *American Journal of Blood Research* 1 (1): 46-56.@
- (52) Wémeau, Mathieu, Jordan Gauthier, Xavier Leleu, et Ibrahim Yakoub-Agha. 2011. « IMiD en hématologie ». *Bulletin du Cancer* 98 (8): 879-87.
- (53) Xu, W S, R B Parmigiani, et P A Marks. 2007. « Histone Deacetylase Inhibitors: Molecular Mechanisms of Action ». *Oncogene* 26 (37): 5541-52.
- (54) Abdallah, Nadine, et Shaji K. Kumar. 2019. « Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma ». *Therapeutic Advances in Hematology* 10 : 2040620719894871
- (55) Wang, Yucai, Larysa Sanchez, David S. Siegel, et Michael L. Wang. 2016. « Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma ». *Journal of Hematology & Oncology* 9 (juillet)
- (56) Richardson PG, Beksac M, Špička I, Mikhael J. Isatuximab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 1 déc 2020;20(12):1395-404.
- (57) Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs.* oct 2020;80(15):1607-13.
- (58) Donk NWCJ van de, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *The Lancet.* 30 janv 2021;397(10272):410-27.
- (59) Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* avr 2020;15(2):56-61.
- (60) Xin, Ping, Xiaoyun Xu, Chengjie Deng, et al « The Role of JAK/STAT Signaling Pathway and Its Inhibitors in Diseases ». *International Immunopharmacology* 80, 2020 : 106210.
- (61) Buettner, Ralf, Linda B. Mora, et Richard Jove. « Activated STAT Signaling in Human Tumors Provides Novel Molecular Targets for Therapeutic Intervention ». *Clinical*

Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research 8, 2002 : 945-54.

- (62) Johnson, Daniel E., Rachel A. O’Keefe, et Jennifer R. Grandis. « Targeting the IL-6/JAK/STAT3 Signalling Axis in Cancer ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 15, 2018 : 234-48.
- (63) Gurzov, Esteban N., William J. Stanley et al « The JAK/STAT Pathway in Obesity and Diabetes ». *The FEBS Journal* 283, 2016 : 3002-15.
- (64) Verstovsek, Srđan, Jason Gotlib, et al « Long-Term Survival in Patients Treated with Ruxolitinib for Myelofibrosis: COMFORT-I and -II Pooled Analyses ». *Journal of Hematology & Oncology* 10, 2017 : 156.
- (65) Salas, Azucena, Cristian Hernandez-Rocha, et al « JAK–STAT Pathway Targeting for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease ». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 17, 2020 : 323-37
- (66) Hernandez-Rocha, Cristian, et Niels Vande Casteele. « JAK Inhibitors: Current Position in Treatment Strategies for Use in Inflammatory Bowel Disease ». *Current Opinion in Pharmacology* 55, 2020 : 99-109.
- (67) Doi, Toshifumi, Takeshi Ishikawa et al. « The JAK/STAT Pathway Is Involved in the Upregulation of PD-L1 Expression in Pancreatic Cancer Cell Lines ». *Oncology Reports* 37, 2017 : 1545-54.
- (68) Groner, Bernd, et Viktoria von Manstein. « Jak Stat Signaling and Cancer: Opportunities, Benefits and Side Effects of Targeted Inhibition ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 451, 2017 : 1-14.
- (69) Howell, Michael D., Fiona I. Kuo, et Paul A. Smith. « Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases ». *Frontiers in Immunology* 10 (2019): 2342.
- (70) El Jammal, T., M. Gerfaud-Valentin, P. Sève, et Y. Jamilloux. « Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne ». *La Revue de Médecine Interne* 40, 2019 : 816-25.
- (71) E Alten, Tamas Koncz, Samuel H Zwillich et al « Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes from the Randomised Phase III ORAL Start Trial ». *RMD Open* 2, n° 2, 2016 : e000308.
- (72) Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez J-B, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Apr;34(2):318–28.
- (73) Fleischmann, Roy, Tsutomu Takeuchi et al. « Efficacy and Safety of Long-Term Baricitinib With and Without Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Experience With Baricitinib Monotherapy Continuation or After Switching From Methotrexate Monotherapy or Baricitinib Plus Methotrexate ». *Arthritis Care & Research* 72, 2020 : 1112-21.
- (74) Cohen, Stanley B., Ronald F. van Vollenhoven, et al. « Safety Profile of Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis: Integrated Analysis from the SELECT Phase III Clinical Programme ». *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, annrheumdis-2020-218510
- (75) Heijde, Désirée van der, In-Ho Song, et al. « Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis (SELECT-AXIS 1): A Multicentre,

- Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Trial ». *The Lancet* 394, 2019 : 2108-17.
- (76) Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* nov 2014;66(11):2924-37.
- (77) Wollenhaupt, Jürgen, Eun-Bong Lee et al. « Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study ». *Arthritis Research & Therapy* 21, 2019 : 89A3921133
- (78) Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:71-80
- (79) Kremer JM, Genovese MC, Keystone E et al. Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:943-52.
- (80) Desai, Rishi J., Ajinkya Pawar et al « Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors : An Observational Cohort Study ». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 71, 2019 : 892-900.
- (81) Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* nov 2020;79(11):1400-13.
- (82) Ho Lee, Young, et Gwan Gyu Song. « Comparative Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib and Peficitinib as Monotherapy for Active Rheumatoid Arthritis ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 45, 2020 : 674-81.
- (83) You, Hanxiao, Dong Xu et al « JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases ». *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 59, 2020 : 334-51.
- (84) Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 1 mars 2012;366(9):787-98.
- (85) Zeiser, Robert, Nikolas von Bubnoff et al. « Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease ». *New England Journal of Medicine*, 2020.
- (86) Mahindra, Anuj, Diana Cirstea, et Noopur Raje. « Novel Therapeutic Targets for Multiple Myeloma ». *Future Oncology* 6, n° 3, 2010 : 407-18.
- (87) Li, Jun, Margaret Favata, Jennifer A. Kelley et al. « INCB16562, a JAK1/2 Selective Inhibitor, Is Efficacious against Multiple Myeloma Cells and Reverses the Protective Effects of Cytokine and Stromal Cell Support ». *Neoplasia* 12, janvier 2010 : 28-38.
- (88) Oliveira, Mariana B. de, Veruska L. Fook-Alves, et al « Anti-Myeloma Effects of Ruxolitinib Combined with Bortezomib and Lenalidomide: A Rationale for JAK/STAT Pathway Inhibition in Myeloma Patients ». *Cancer Letters* 403, 2017 : 206-15.

- (89) Berenson, James R., Jennifer To, et al. « A Phase I Study of Ruxolitinib, Lenalidomide, and Steroids for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ». *Clinical Cancer Research* 26, 2020 : 2346-53.
- (90) Chong, Phyllis S. Y., Wee-Joo Chng, et Sanjay de Mel. « STAT3: A Promising Therapeutic Target in Multiple Myeloma ». *Cancers* 11, 2019 : 731.
- (91) Herrmann, Andreas, Marcin Kortylewski et al. « Targeting Stat3 in the Myeloid Compartment Drastically Improves the *In Vivo* Antitumor Functions of Adoptively Transferred T Cells ». *Cancer Research* 70, 2010 : 7455-64.
- (92) Arora, Loukik, Alan Kumar, Frank Arfuso, et al « The Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) and Its Targeted Inhibition in Hematological Malignancies ». *Cancers* 10, 2018 : 327.
- (93) Ogiya, Daisuke, Jiye Liu, Hiroto Ohguchi, et al « The JAK-STAT Pathway Regulates CD38 on Myeloma Cells in the Bone Marrow Microenvironment: Therapeutic Implications ». *Blood* 136, 2020 : 2334-45.
- (94) Yin, Li, Ashujit Tagde, Reddy Gali, et al « MUC1-C Is a Target in Lenalidomide Resistant Multiple Myeloma ». *British Journal of Haematology* 178, 2017 : 914-26.
- (95) Sanchez, Eric, Mingjie Li, Saurabh Patil, et al. « The Anti-Myeloma Effects of the Selective JAK1 Inhibitor (INCB052793) Alone and in Combination in Vitro and in Vivo ». *Annals of Hematology* 98, 2019 : 691-703
- (96) Lam, Christine, Ian D. Ferguson, Margarette C. Mariano et al. « Repurposing Tofacitinib as an Anti-Myeloma Therapeutic to Reverse Growth-Promoting Effects of the Bone Marrow Microenvironment ». *Haematologica* 103, 2018 : 1218-28.
- (97) Moreau, Philippe, Asher Chanan-Khan et al. « Promising Efficacy and Acceptable Safety of Venetoclax plus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory MM ». *Blood* 130, 2017 : 2392-2400.
- (98) Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2020;16(6):335-45.
- (99) Bataille R, Barlogie B, Lu ZY, Rossi JF, Lavabre-Bertrand T, Beck T, et al. Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma. *Blood.* 15 juill 1995;86(2):685-91.
- (100) Voorhees, Peter M., Qing Chen, et al « Inhibition of Interleukin-6 Signaling with CNTO 328 Enhances the Activity of Bortezomib in Preclinical Models of Multiple Myeloma ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13, 2007 : 6469-78
- (101) Voorhees, Peter M., Qing Chen, et al « Targeted Inhibition of Interleukin-6 with CNTO 328 Sensitizes Pre-Clinical Models of Multiple Myeloma to Dexamethasone-Mediated Cell Death ». *British Journal of Haematology* 145, 2009 : 481-90.
- (102) Hunsucker, Sally A., Valeria Magarotto, et al. « Blockade of Interleukin-6 Signalling with Siltuximab Enhances Melphalan Cytotoxicity in Preclinical Models of Multiple Myeloma ». *British Journal of Haematology* 152, 2011 : 579-92.

- (103) San-Miguel, Jesús, Joan Bladé, Ofer Shpilberg et al. « Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma ». *Blood* 123, 2014 : 4136-42.
- (104) Orłowski, Robert Z., Liana Gercheva, Cathy Williams, et al. « A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL-6 MAb) and Bortezomib versus Bortezomib Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma ». *American Journal of Hematology* 90, 2015 : 42-49.
- (105) Gazitt, Y., P. Shaughnessy, et W. Montgomery. « Apoptosis-Induced by TRAIL AND TNF-Alpha in Human Multiple Myeloma Cells Is Not Blocked by BCL-2 ». *Cytokine* 11, 1999 : 1010-19
- (106) Tsimberidou, Apostolia-Maria, Tracey Waddelow, et al « Pilot Study of Recombinant Human Soluble Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor (P75) Fusion Protein (TNFR:Fc; Enbrel) in Patients with Refractory Multiple Myeloma: Increase in Plasma TNF α Levels during Treatment ». *Leukemia Research* 27, 2003 : 375-80.
- (107) Mielke, Frank, et Marcus Schweigert. « Safe Adalimumab Therapy for Rheumatoid Arthritis in a Patient with Pre-Existing Multiple Myeloma ». *Nature Clinical Practice. Rheumatology* 4, 2008 : 218-21.
- (108) Smale, S. W., et T. M. Lawson. « Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Anti-TNF- α Treatment ». *Scandinavian Journal of Rheumatology* 36, 2007 : 405-6.
- (109) Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, Han JJ, Maeng CH, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intest Res. avr* 2017;15(2):249-54.
- (110) Conti A, Esposito I et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Patients with Psoriasis: Is it Really a Side Effect of Biological Therapy?: MGUS in Psoriasis with Biological Therapy. *Drug Dev Res. nov* 2014;75:S35-7.
- (111) Bosly, A. « Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes ». *Réanimation* 15, 2006 : 270-77.
- (112) Zojer, Niklas, Klaus Kirchbacher, Michael Vesely et al « Rituximab Treatment Provides No Clinical Benefit in Patients with Pretreated Advanced Multiple Myeloma ». *Leukemia & Lymphoma* 47, 2006 : 1103-9.
- (113) Treon, Steven P., Linda M. Pilarski, Andrew R. Belch, et al. « CD20-Directed Serotherapy in Patients With Multiple Myeloma: Biologic Considerations and Therapeutic Applications ». *Journal of Immunotherapy* 25, 2002 : 72-81.
- (114) Baz, Rachid, Suzanne Fanning, Lori Kunkel, et al « Combination of Rituximab and Oral Melphalan and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma ». *Leukemia & Lymphoma* 48, 2007 : 2338-44.
- (115) Dimopoulos, Meletios A., Ramón García-Sanz, et al. « Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia (WM) with Weekly Bortezomib, Low-Dose Dexamethasone, and Rituximab (BDR): Long-Term Results of a Phase 2 Study of the European Myeloma Network (EMN) ». *Blood* 122, 2013 : 3276-82.

- (116) Ghobrial, Irene M., Wanling Xie, Swaminathan Padmanabhan, et al. « Phase II Trial of Weekly Bortezomib in Combination with Rituximab in Untreated Patients with Waldenström Macroglobulinemia ». *American Journal of Hematology* 85, 2010 : 670-74.
- (117) Jaiswal, Sarita Rani, Prakash Bhakuni « Targeting CD28-CD86 Pathway for Refractory Myeloma Through CTLA4Ig-Based Reduced-Intensity Conditioning and Donor Lymphocyte Infusions After Haploidentical Transplantation ». *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19, 2019 : e430-35.
- (118) Rosenzweig, Michael, Joycelynne Palmer, et al. « Repurposing Leflunomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Phase 1 Study ». *Leukemia & lymphoma* 61, 2020: 1669-77.
- (119) Buettner, Ralf, Corey Morales, et al. « Leflunomide Regulates C-Myc Expression in Myeloma Cells through PIM Targeting ». *Blood Advances* 3, 2019 : 1027-32
- (120) Landgren, Ola. « Shall We Treat Smoldering Multiple Myeloma in the near Future? » *Hematology* 2017, 2017 : 194-204.

V- ANNEXES



Le CRI Recherche Formation & Congrès Fiches pratiques & eSessions SCRIPT Webconférences Autres projets

Etudes interactives du CRI

Devenir des gammopathies monoclonales sous inhibiteurs de JAK (JAKPIC)

[Retourner à la liste complète des études en cours](#)

Cher(e)s collègues,

Nous lançons un appel à observations de patients avec une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et traités par un inhibiteur de JAK (JAKi) pour un rhumatisme inflammatoire.

Contexte :

La prévalence de la MGUS atteint 2 à 4% des plus de 50 ans et 5% des plus de 70 ans, de ce fait la présence d'une MGUS n'est pas rare chez nos patients atteints de rhumatismes inflammatoires. Il s'agit habituellement d'une pathologie bénigne mais justifiant d'une surveillance régulière et prolongée en raison du risque de progression vers un myélome multiple d'environ 1% par an, variable selon les patients.

Il a pu être observé à Bordeaux la régression du pic monoclonal chez plusieurs patients après la mise en route d'un JAKi pour un rhumatisme inflammatoire. Cela soulève notre intérêt, d'autant plus que des données précliniques et cliniques récentes montrent l'efficacité d'un JAKi, le ruxolitinib, dans le myélome.

Objectif :

Dans le cadre d'un travail de thèse, nous souhaiterions donc recenser les cas de patients porteur d'une MGUS et traités par JAKi pour un rhumatisme inflammatoire, afin d'évaluer l'évolution de la MGUS au cours du traitement par JAKi. A l'heure où les JAKi prennent une place grandissante dans la prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires, ces données pourraient être utiles pour guider le choix thérapeutique face à un patient porteur d'une MGUS.

Patients éligibles :

Tous les patients présentant un rhumatisme inflammatoire ET un pic monoclonal, mis sous inhibiteurs de JAK.

Si vous identifiez un patient, voici une fiche de recueil d'observation et un courrier de non opposition à retourner par mail (deborah.faganello@laposte.net ou marie.kostine@chu-bordeaux.fr) ou par voie postale (Dr Marie Kostine, Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux).

- **Fiche recueil** : [cliquez ici pour la télécharger](#)
- **Fiche non opposition** : [cliquez ici pour la télécharger](#)

Tous les contributeurs ainsi que le CRI seront associés à la publication issue de ce travail.

En vous remerciant pour votre aide dans ce travail,

Déborah FAGANELLO (interne), **Dr Marie KOSTINE**, Service de Rhumatologie, CHU Bordeaux

Recherche

→ Les Journées Scientifiques du CRI

→ Etudes interactives du CRI

- Etudes en cours

- Etudes archivées

→ Les communications du CRI

Annexe 1 – Appel à observation auprès du CRI

Etude JAKPIC

Devenir des gammopathies monoclonales sous inhibiteurs de JAK

Date de l'inclusion :

Nom médecin complétant le questionnaire :

Centre (Service, Hôpital, Ville) :

Mail médecin :

Téléphone contact secrétariat :

IDENTIFICATION DU CAS (PATIENT ANONYMISÉ) :

Nom (2 premières lettres) :

Prénom (2 premières lettres) :

Sexe : F M

DDN (JJ/MM/AAAA) :

LE RHUMATISME INFLAMMATOIRE :

Date du diagnostic de rhumatisme inflammatoire (MM/AAAA) :

Type de rhumatisme inflammatoire chronique :

Polyarthrite rhumatoïde

Facteurs rhumatoïdes : négatifs positifs

Anti CCP : négatifs positifs

Atteinte structurale : non oui

Spondylarthropathie

Atteinte axiale : non oui, radiographique oui, IRM

Atteinte périphérique : non arthrite(s) enthésite(s) dactylite(s)

Statut HLA B27 : négatif positif non connu

Rhumatisme psoriasique

Atteinte axiale : non oui, radiographique oui, IRM

Atteinte périphérique : non arthrite(s) enthésite(s) dactylite(s)

Autre rhumatisme inflammatoire (préciser) :

Date d'initiation de l'inhibiteur de JAK (MM/AAAA) :

Inhibiteur de JAK : Baricitinib Tofacitinib Upadacitinib

Posologie :

Motif si réduction de dose :

csDMARD associé : non oui, préciser :

Corticothérapie associée : non oui, préciser dose:

Traitements antérieurs du rhumatisme inflammatoire (csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs) :

Année	Traitement

LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE :

Date de découverte de la gammopathie monoclonale (MM/AAAA) :

Type de gammopathie :

Ig monoclonale : IgG IgA IgM IgD

Chaines légères : Kappa Lambda

Dosage pic initial (g/l) :

Dosage chaines légères libres sériques initial :

Kappa : Lambda : Ratio :

Dosage (g/l) IgG : IgA : IgM :

Dosage (g/l) gammaglobulines :

Réalisation d'un myélogramme : non oui, plasmocytose (%) :

Date myélogramme (MM/AAAA) :

Suivi de la gammopathie :

Date (MM/AAAA)	Valeur pic (ou du taux IgA)	Chaînes légères (kappa/lambda/ratio)	Taux de gammaglobulines

Sous traitement par inhibiteur de JAK, évolution de la gammopathie monoclonale :

stable diminution augmentation

L'inhibiteur de JAK a-t-il été arrêté ? non oui, préciser motif :

Si oui,

Date d'arrêt (MM/AAAA) :

Évolution de la gammopathie monoclonale après l'arrêt :

stable diminution augmentation

Annexe 3 - Note d'information à l'intention du patient



PÔLE SPÉCIALITÉS MÉDICALES - Pr Christian COMBE, chef de pôle

SERVICE DE RHUMATOLOGIE

Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares

Pr Thierry SCHAEVERBEKE
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Chef de service

Pr Bernard BANNWARTH
Pr Christophe RICHEZ
Professeurs des universités
Praticiens hospitaliers

Dr Marie-Elise TRUCHETET
Maître de conférence des universités
Praticien hospitalier

Dr Nadia MEHSEN-CETRE
Praticien hospitalier
Responsable de l'hospitalisation de jour

Dr Nicolas POURSAZ
Praticien hospitalier

Dr Marie KOSTINE
Dr Laetitia SCOUPPE
Chefs de clinique - Assistants

Dr Clotilde LOUSTAU
Dr Pauline MANICKI
Dr Léa ROUXEL
Assistants spécialistes régionaux

Dr Myriam CADENNE
Dr Laurence CABANTOUS
Dr Pierre CAYLA
Dr Chantal DUMOULIN-RICHEZ
Dr Lydia FABÀ
Dr Richard MASSONNAT
Praticiens attachés

Hospitalisation
Patricia CASTAING
Cadre de santé - Poste 15462
Infirmières
Tél. 05 56 79 54 83 - Fax 05 56 79 98 13
Hôpital de jour
Tél. 05 56 79 49 54 - Fax 05 57 82 02 49
Secrétariat hospitalisation
Tél. 05 56 79 55 56 - Fax 05 56 79 60 84
Secrétariat consultations
Tél. 05 56 79 55 45 - Fax 05 57 82 12 37

rhumatologie@chu-bordeaux.fr

Titre de la recherche: Devenir des gammopathies monoclonales sous inhibiteurs de JAK

Acronyme : JAKPIC

Notice d'information des patients

Madame, monsieur,

Vous êtes actuellement suivi(e) dans le cadre de la prise en charge spécifique d'une pathologie rhumatologique. Nous vous proposons de participer à une étude nationale dite de recherche sur données intitulée « JAKPIC : Devenir des gammopathies monoclonales sus inhibiteurs de JAK »

Cette étude a pour objectif de collecter des données cliniques et biologiques de patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique traité ou ayant été traité par inhibiteur de JAK et présentant également une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (appelée MGUS), découverte et suivie sur une électrophorèse des protéines sériques, afin d'étudier l'impact du traitement sur cette gammopathie et de faire progresser les connaissances sur ce sujet.

Cette recherche n'influence pas votre prise en charge médicale ni les thérapeutiques que vous recevez ou recevrez dans le cadre de vos pathologies. Il s'agit d'une étude observationnelle dont le but est d'analyser les données recueillies au cours de votre suivi en soins courants.

Le médecin qui vous suit, nous indique que vous êtes éligible à notre étude et c'est pourquoi nous vous demandons votre accord pour effectuer ces recherches sur vos données de santé.

Votre participation est entièrement libre et sera notifiée dans votre dossier médical. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Vous êtes également libre de changer d'avis et d'interrompre votre participation à l'étude à tout moment sans justification préalable à apporter en le notifiant à votre clinicien qui nous informera afin que vos données soient effacées de l'étude.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, les personnes qui collaborent à cette recherche ainsi qu'éventuellement le représentant de la Commission Nationale Informatique et Liberté, auront accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Ce courrier est informatif, sans retour de votre part sous 30 jours à compter de la réception de ce document, nous considérons que vous ne vous opposez pas au traitement de vos données personnelles recueillies dans le cadre de cette recherche.

centre de référence

maladies rares

Pour les médecins : en cas de nécessité de prise en charge d'un patient en urgence, un médecin est joignable de 9h à 18h du lundi au vendredi au 05 57 82 09 69 ou à l'adresse suivante : rhumatologie@chu-bordeaux.fr
En dehors de ces créneaux, joindre le 05 56 79 54 83

GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN - Tripode 12e étage
Place Amélie Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex - Tél. 05 56 79 56 79

www.chu-bordeaux.fr



Quoi qu'il en soit, vous pourrez toujours faire valoir vos droits et votre refus à posteriori

Pr Thierry SCHAEVERBEKE
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Chef de service

Pr Bernard BANNWARTH
Pr Christophe RICHEZ
Professeurs des universités
Praticiens hospitaliers

Dr Marie-Elise TRUCHETET
Maître de conférence des universités
Praticien hospitalier

Dr Nadia MEHSEN-CETRE
Praticien hospitalier
Responsable de l'hospitalisation de jour

Dr Nicolas POURSAZ
Praticien hospitalier

Dr Marie KOSTINE
Dr Laetitia SCOUPPE
Chefs de clinique - Assistants

Dr Clotilde LOUSTAU
Dr Pauline MANICKI
Dr Léa ROUXEL
Assistants spécialistes régionaux

Dr Myriam CADENNE
Dr Laurence CABANTOUS
Dr Pierre CAYLA
Dr Chantal DUMOULIN-RICHEZ
Dr Lydia FABÀ
Dr Richard MASSONNAT
Praticiens attachés

Hospitalisation
Patricia CASTAING
Cadre de santé - Poste 15462
Infirmières
Tél. 05 56 79 54 83 - Fax 05 56 79 98 13
Hôpital de jour
Tél. 05 56 79 49 54 - Fax 05 57 82 02 49
Secrétariat hospitalisation
Tél. 05 56 79 55 56 - Fax 05 56 79 60 84
Secrétariat consultations
Tél. 05 56 79 55 45 - Fax 05 57 82 12 37

rhumatologie@chu-bordeaux.fr

Informations concernant le recueil de données :

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles anonymisées va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats avec les objectifs qui vous ont été présentés.

Le CHU de Bordeaux sera responsable du traitement des données et les informations requises par l'étude à votre sujet seront recueillies par votre médecin

Nous rappelons que seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la recherche en cours seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'à la publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur, soit 5 ans.

Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, votre identité n'apparaîtra pas et aucune donnée permettant de vous identifier directement ne sera saisie dans nos observations. Vous serez identifié par un code associé à vos initiales pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire.

Conformément à la loi relative à l'information, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès, de limitation de rectification et d'opposition.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Ce droit s'exerce auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité

Vous pouvez demander l'accès à votre dossier médical en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique et du RGPD.

Pour toute information complémentaire relative à l'étude ou à vos droits, vous pouvez contacter Déborah FAGANELLO, par mail (deborah.faganello@gmail.com).

Date d'information ou d'envoi du document présent :/...../.....

Médecin transmettant la notification : Dr

En vous remerciant d'avance pour votre participation à ce projet

Bien cordialement,

Déborah FAGANELLO

Dr KOSTINE Marie

VI- SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.