



HAL
open science

Les anti-BCMA chez les patients atteints de myélome R/R, une arme à double tranchant

Bénédicte Piron

► **To cite this version:**

Bénédicte Piron. Les anti-BCMA chez les patients atteints de myélome R/R, une arme à double tranchant. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04419981

HAL Id: dumas-04419981

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04419981>

Submitted on 26 Jan 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année: 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(Hématologie)

par

Bénédicte PIRON

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2023

Les anti-BCMA chez les patients atteints de myélome R/R, une arme à double tranchant.

Président : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse : Dr Benoît TESSOULIN

I- Introduction	8
II- Les anti-BCMA : une arme efficace.....	10
II.1- Place des anti-BCMA dans le traitement du myélome multiple en rechute-réfractaire (MMRR)	10
II.2- Le BCMA : une cible idéale	10
II.3- Les différents anti-BCMA	15
II.3.1 Belantamab-mafodotin	15
II.3.2 Anticorps bispécifiques	16
II.3.2.A. Le teclistamab	17
II.3.2.B. L’elranatamab.....	17
II.3.3 CAR-T cells.....	17
II.3.3.A. Ide-cel	18
II.3.3.B. Ciltacel	19
II.4- Efficacité et disponibilité.....	19
II.4.1 Efficacité des anti-BCMA	19
II.4.1.A. Belantamab-mafodotin	19
II.4.1.B. Anticorps bispécifiques	20
II.4.1.C. CAR-T cells	22
II.4.2 Disponibilité des anti-BCMA.....	23
II.4.2.A. Belantamab-mafodotin	23
II.4.2.C. Anticorps bispécifiques	24
II.4.2.B. CAR-T cells	24
II.5- Perspectives d’amélioration.....	25
II.5.1 Améliorer la qualité des thérapeutiques anti-BCMA	25
II.5.2 Des associations prometteuses	28
III- « Des revers de médaille »	30
III.1- L'échec des anti-BCMA est associé à une survie globale altérée chez les patients atteints de MMRR : étude rétrospective monocentrique en vie réelle.	30
III.1.1 Objectifs	30
III.1.2 Patients et méthodes.....	30
III.1.3 Résultats	31
III.1.4 Discussion	34
III.2- Une immunité mise à mal.....	37

III.2.1. Des évènements infectieux à ne pas négliger.....	37
III.2.2. Des effets indésirables immunomédiés (immune-related adverse events - irAE): un concept possible	39
III.2.2.A. Rapport de deux cas cliniques	39
III.2.2.A.a. Un cas de vascularite induite	39
III.2.2.A.b. Un cas d'arthrite inflammatoire séronégative	41
III.2.2.B. Pistes de conceptualisation	43
III.2.2.B.a. La cible BCMA à l'origine de la dysimmunité.....	43
III.2.2.B.b. Les cellules T stimulées à l'origine de la dysimmunité.....	45
IV- Conclusion.....	46
Références	47

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES :

Figure 1 Pourcentage de survie relative à cinq ans, tel que rapporté par le programme Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) : une tendance à la stabilisation en terme d'avantage de survie (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, USA, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (consulté le 10 août 2023), sur la base de la soumission des données SEER de novembre 2020, publiée sur le site web de SEER)(11).....	8
Figure 2 L'expression du BCMA limitée aux phases tardives de la différenciation B : plasmablastes et plasmocytes (adaptée de Cho et al 2018 (14)).....	11
Figure 3 Le BCMA ou la préférence plasmocytaire (adaptée de Carpenter et al 2013 (2)).....	11
Figure 4 Variabilité inter et intra-individuelle du BCMA (adaptée de Le et al. 2018 (15)	11
Figure 5 Le TNF: ses récepteurs et ligands (adaptée de Mackay et al. 2003(17)).....	12
Figure 6 La voie du BCMA: des effets à la fois sur la prolifération plasmocytaire et sur le microenvironnement médullaire (adaptée de Cho S-F et al. 2020 (14)).	13
Figure 7 Interactions de BAFF et BCMA en situation normale et pathologique (adaptée de Sanchez et al. 2018(25))	15
Figure 8 Les mécanismes d'action du belantamab-mafodotin : ADC, ADCC et ADCP (adaptée de Sonia Morè et al. 2023 (27))	16
Figure 9 Construction et principe d'action du teclistamab (adaptée de Pillarisetti et al. 2020 (30))	17
Figure 10 Conception structurelle des différentes générations de CAR. A : CAR de première génération avec domaines scFv, charnière, transmembranaire et CD3 ζ . B : CAR de deuxième génération avec tous les domaines de la première génération et un domaine de costimulation CD28/4-1BB supplémentaire (adaptée de Dagar et al. 2023 (50)).	18
Figure 11 Ide-cel CAR T design (adaptée de Munshi et al. 2021 (40))	18
Figure 12 Cilta-cel CAR T design (adaptée de Usmani et al. 2021 (42))	19
Figure 13 MAJESTEC-1, phase 1 validant l'efficacité et la sécurité du teclistamab (adaptée de Van de Donck et al. 2023 (46)).....	20
Figure 14 MagnestisMM-3, phase 1 validant l'efficacité et la sécurité de l'elranatamab (adaptée de Lesokhin et al. 2023 ((61)).	21
Figure 15 KarMMa-3, phase 3 validant la supériorité d'ide-cel sur le traitement standard (adaptée de Rodriguez-Otero et al. 2023(6)).	22
Figure 16 CARTITUDE-4, phase 3 validant la supériorité du cilta-cel sur le traitement standard (adaptée de San-Miguel et al. 2023 (50)).	23

Figure 17 Rôle pronostique des cellules CD45RA+/RO- CCR7+ CD27+ naïves/à mémoire précoce (semblables à des cellules souches) à l'origine des cellules CAR T (adaptée de Cohen et al., 2019 (63)).....	25
Figure 18 Impact des traitements antérieures sur la qualité du produit d'aphérèse (adaptée de Garfall et al. 2019 (64)).....	26
Figure 20 La réponse clinique semble dépendre de la fréquence des Tregs totaux et des Tregs CD38+ en périphérie présentes à la baseline (figure adaptée de Cortes Selva et al. ASH 2022(68))	28
Figure 21 Une SSP plus longue a été observée chez les patients présentant une fréquence plus faible de PD-1+/CD8 en périphérie (figure adaptée de Cortes Selva et al. ASH 2022(68)).....	29
Figure 22 A : Courbe de PFS des lignes ultérieures après échec des anti-BCMA (n=30) B : Courbe de OS à partir de la première ligne de traitement post échec des anti-BCMA (n=40) C : Différence de PFS entre le BispAb anti-GPRC5D et les autres lignes de traitement après échec de l'anti-BCMA	34
Figure 23 Chronologie clinique, radiologique et thérapeutique du 1er cas. M: month.....	40
Figure 24 Régression de l'hypermétabolisme vasculaire avant (en bas) et après (en haut) 4 mois de corticothérapie.....	41
Figure 25 Échographie de la main droite montrant une synovite/ténosynovite active.	42
Figure 26 Chronologie clinique, radiologique et thérapeutique du 2ème cas. M: month.....	43

TABLEAUX :

Tableau 1 Des CAR-T cells anti BCMA « améliorées » (adaptée de BCMA-targeting CAR-T cells, session présentée par Salomon Manier à l'EHA 2023). 1 :Fernández de Larrea C, et al. EHA 2022(77), 2 : Sperling, et al. ASCO 2023(76), 3 : Huang H, et al. ASCO 2022(78), 4 :Frigault MJ, et al. ASCO 2022(80).	27
Tableau 2 Caractéristiques des patients.....	31
Tableau 3 Effets de l'absence de BAFF ou de BCMA dans un modèle de lupus murin (adaptée de Jackson SW, et al. 2019(141)).	45

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC : Anticorps Couplés à une Chimiothérapie
ADCC : Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADCP : Phagocytose Cellulaire Dépendante des Anticorps
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APRIL : A Proliferation Inducing Ligand
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BAFF : B cell Activating Factor belonging to the TNF Family
BLyS : B-Lymphocyte Stimulator
BCMA : B-Cell Maturation Antigen
BispAb : Bispécifique AntiBody (anticorps bispécifique)
BR3 (BAFF-R) : b-cell specific BAFF-Receptor (the third)
CAR-T cells : Cellules T à récepteur antigénique chimérique
Cilta-cel : Ciltacabtagene autoleuCel
CRP : Protéine C Réactive
CRS : Cytokine Release Syndrome (syndrome de relargage cytokinique)
CT : Commission de la Transparence
DOR: Durée Of Response (Durée de réponse)
EMA : European Medicine Agency
FDA : Food and Drug Administration
FcRH5: Fc receptor homolog 5
Fc : Fragment Cristallisable
FcRn : neonatal Fc receptor
G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GPCR5D: protein-coupled receptor family C group 5 member
HAS : Haute Autorité de Santé
HR : Hazard Ratio
ICANS : Immune effector Cell-Associated Syndrome (syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires)
IC : Intervalle de Confiance
Ide-cel : Idecabtagene vicleuCel
IFM : Intergroupe Francophone du Myélome
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IMiD : immunomodulateurs
IMWG: International Myeloma Working Group
INCa : Institut National du Cancer
IP : inhibiteurs du protéasome
IPD : interphalangiennes distales
IPP : interphalangiennes proximales
IQR : Intervalle interquartile
irAE : Immune-Related Adverse Events (effets indésirables liés au système immunitaire)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISS : International Staging System
ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif
KM: Kaplan Meier
LNK : Lymphocytes Natural Killer
LT : Lymphocytes T
mAb : Monoclonal Antibody
MCP : articulation carpométacarpienne

MMAF : Monomethyl Auristatin-F
MM : Myélome Multiple
MMRR : Myélome Multiple en Rechute ou Réfractaire
MO: Moelle Osseuse
MRD : Minimal Residual Disease (maladie résiduelle)
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORR : Overall Response Rate (taux de réponse globale)
OS : Overall Survival (survie globale)
PD : Progression Disease (progression de la maladie)
PD-1: Programmed Cell Death Protein 1 // PD-L1: Programmed Death Ligand 1
PFS : Progression Free Survival (survie sans progression)
PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique
RC (CR) : Réponse Complète (Complete Response)
RCs (CRs) : Réponse Complète Stringente (Stringent Complete Response)
R-ISS : Revised International Staging System
RM (MR) : Réponse Minimale (Minimal Response)
RP (PR) : Réponse Partielle (Partial Response)
sBCMA : BCMA Soluble
scFv : Single-Chain Variable Fragment
SG (OS): Survie Globale (Overall Survival)
SLT : Subsequent Lines of Treatment (lignes de traitement ultérieures)
SMR : Service Médical Rendu
SSP (PFS) : Survie Sans Progression (Progression Free Survival)
TACI : Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor
TBPR (VGPR) : Très Bonne Réponse Partielle (Very Good Partial Response)
TCE : T-cell engager
TCR : T Cell Receptor (récepteur des cellules T)
Tcon : cellules T Conventionnelles
TDM : Tomodensimétrie
TEP : Tomographie Par Emission de Positons
TFH : cellules T auxiliaires folliculaires
TNF : Tumor Necrosis Factor
TNFRSF17: TNF Receptor Superfamily Member 17
TRG : Taux de réponse globale
Treg : cellules T Régulatrices

I- Introduction

En terme de thérapeutique, il y a maintenant presque une dizaine d'années, le myélome multiple (MM) a été révolutionné par le daratumumab(1). Les molécules anti-BCMA (pour B-cell maturation antigen) sont, elles aujourd'hui, sur le devant de la scène(2), le BCMA étant en effet une cible idéale(3).

Parmi ces molécules anti-BCMA, 2 types d'immunothérapie(4) :

- une active constituée par les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) comprenant idecabtagene vicleucel (ide-cel) et ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)(5,6)
- une passive regroupant les anticorps conjugués à une chimiothérapie cytotoxique (dont le seul représentant de cette classe est le belantamab-mafodotin) et les anticorps bispécifiques (BispAb) redirigeant les cellules T CD3 contre le BCMA (teclistamab et elranatamab en sont les principaux représentants)(7).

Comparé aux traitements standards, les taux de survie obtenus par ces nouvelles molécules sont bien meilleurs(8–10). Mais, même si les résultats sont prometteurs, le plateau de survie tant attendu pour le myélome multiple n'est pas encore observé et la rechute reste inéluctable(11,12).

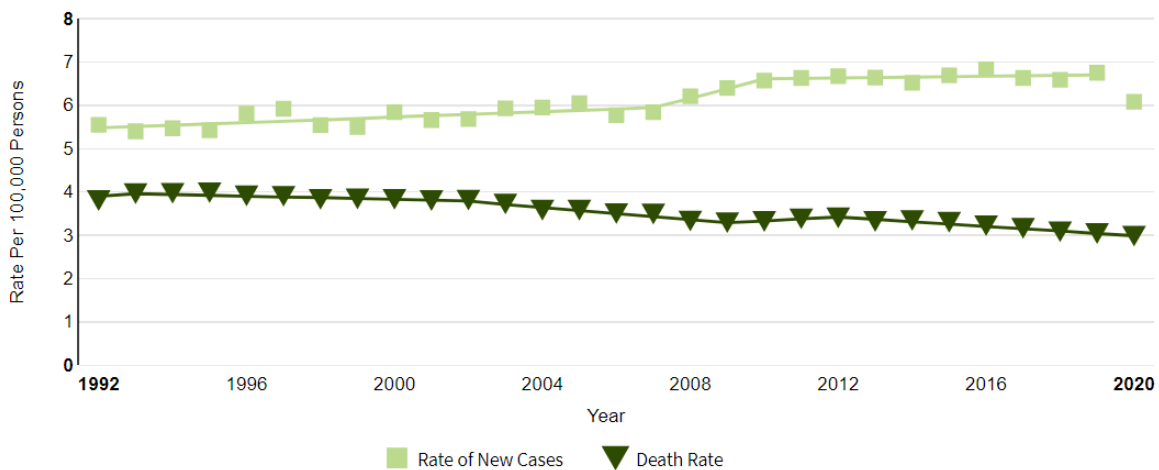


Figure 1 Pourcentage de survie relative à cinq ans, tel que rapporté par le programme Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) : une tendance à la stabilisation en terme d'avantage de survie (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute.

Bethesda, MD, USA, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (consulté le 10 août 2023), sur la base de la soumission des données SEER de novembre 2020, publiée sur le site web de SEER)(11).

Pour les patients désignés à présent comme quadri-réfractaires c'est-à-dire réfractaires aux médicaments immunomodulateurs (IMiD), aux inhibiteurs du protéasome (IP), aux anticorps monoclonaux anti-CD38 (mAb) et aux anti-BCMA, d'autres lignes thérapeutiques sont mises en place en post anti-BCMA. La survie de ces patients après cette ligne ultérieure a fait le sujet de l'étude que nous rapporterons ici. De nombreuses et différentes lignes thérapeutiques de recours ont été utilisées. Mais un nombre non négligeable de patients n'y ont pas été éligibles parce que leur pronostic vital y était engagé à court terme mais aussi parfois en raison de complications induites par ces molécules anti-BCMA. Nous surlignerons ici en effet le risque infectieux de ces nouvelles molécules(13). L'immunité y est remaniée et c'est son principe thérapeutique mais cette dérégulation peut être à l'origine d'infections ou encore de manifestations dysimmunitaires. Nous décrirons certains de ces effets dysimmuns et développerons les explications physiopathologiques pouvant potentiellement les soutenir.

II- Les anti-BCMA : une arme efficace

II.1- Place des anti-BCMA dans le traitement du myélome multiple en rechute-réfractaire (MMRR)

Le myélome multiple représente 1,8 % de tous les cancers et est la deuxième tumeur maligne la plus fréquente du système hématologique, représentant 18,7 % des tumeurs malignes hématologiques(14). Les trois principales classes de médicaments actuellement utilisées sont les médicaments immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux anti-CD38. Grâce à ces trois thérapeutiques, la survie globale (SG) peut au mieux atteindre 6 ans(15). En effet, comme rapporté par une étude prospective internationale menée sur 248 patients atteints d'un MMRR triple-exposés (IMiD, IP et mAb anti-CD38) dont 73.8% étaient triple-réfractaire, la médiane de progression sans survie (SSP) et la survie globale sont respectivement de 4,6 mois et 12,4 mois (étude LocoMMotion)(16). Une survie de pronostic tout aussi médiocre a été observée dans l'étude rétrospective MAMMOTH révélant un taux de survie médian de 5,3 mois pour les patients penta-réfractaires, c'est-à-dire réfractaire au lénalidomide, au pomalidomide, au bortézomib, au carfilzomib et à un anticorps ciblant le CD38(17). Pour ces patients atteints d'un myélome multiple lourdement prétraité et de très mauvais pronostic, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement standardisé. Ainsi, dans LocoMMotion, 92 schémas thérapeutiques différents ont été utilisés pour traiter les 248 patients analysés(16). Les thérapeutiques ciblant le BCMA trouvent là leur place et font preuve d'une grande efficacité.

II.2- Le BCMA : une cible idéale

Appelé aussi CD269 ou TNFRS17(TNF Receptor Superfamily Member 17), le BCMA est situé à plus forte expression à la surface des plasmocytes sains et malins(18). Il en est relativement spécifique, n'étant pas exprimé sur les lymphocytes B naïfs et les autres cellules tissulaires normales. Cette spécificité lui confère des caractéristiques idéales de cible. Il est en revanche parfois exprimé à la surface des cellules dendritiques plasmacytoïdes, cellules impliquées dans la survie, la croissance et la résistance des cellules myélomateuses. Il peut être, même si de manière plus rare, retrouvé à la surface des lymphocytes B mémoires d'où sa présence retrouvée au sein du système ganglionnaire(3).

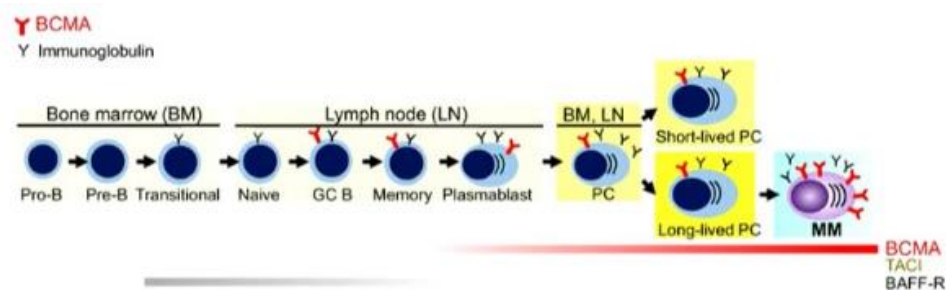


Figure 2 L'expression du BCMA limitée aux phases tardives de la différenciation B : plasmablastes et plasmocytes (adaptée de Cho et al 2018 (14))

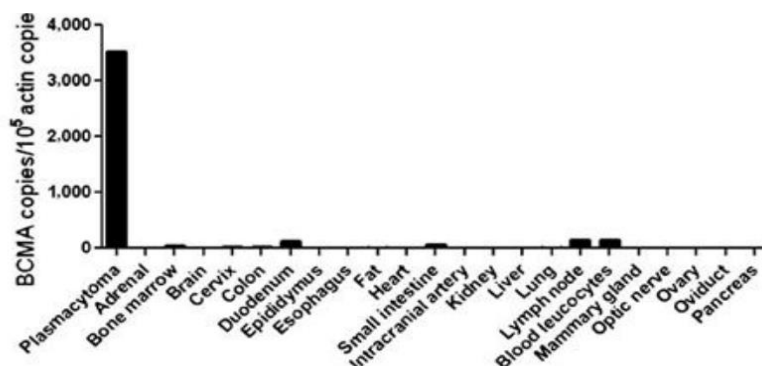


Figure 3 Le BCMA ou la préférence plasmocytaire (adaptée de Carpenter et al 2013 (2))

Il existe cependant une grande hétérogénéité de son expression à la fois interindividuelle et intra-individuelle au cours du temps et cela est dû en partie à l'action des γ -sécrétases qui clivent le BCMA en BCMA soluble (sBCMA)(19).

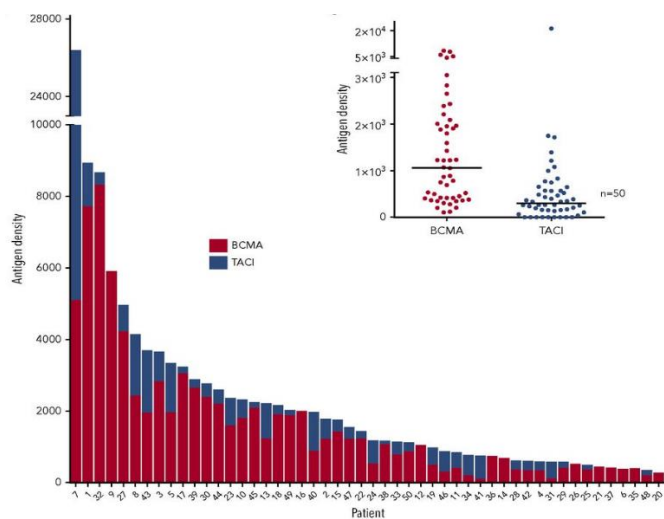


Figure 4 Variabilité inter et intra-individuelle du BCMA (adaptée de Le et al. 2018 (15))

Le BCMA est considéré comme le récepteur 17 de la super famille des glycoprotéines transmembranaire de type III appartenant aux récepteurs du facteur de nécrose tumoral, le Tumor necrosis factor ou TNF(20). Ces récepteurs présentés sous forme trimérisée comprennent aussi les autres récepteurs au BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family ou BLyS pour B-Lymphocyte stimulator) et à APRIL(A prolifération inducing ligand) à savoir TACI (Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) et BAFF-R (autrement appelé BR3)(21). APRIL lie préférentiellement le récepteur BCMA avec une affinité plus importante que pour BAFF. APRIL serait également lié à un troisième récepteur agissant sur la survie des cellules T(22,23). BAFF se lie quant à lui majoritairement à TACI et BAFF-R sur les lymphocytes B. Il a pour fonction d'activer leur prolifération, leur survie et de moduler la sécrétion d'immunoglobulines(20,24). Freiner la liaison entre BAFF et BAFF-R pourrait entraîner une baisse des lymphocytes B circulants. Dans le lupus, il y a ainsi un niveau élevé de BAFF circulant(20). Ces ligands, BAFF et APRIL, sont 5 fois plus présents chez les patients atteint d'un myélome multiple en comparaison aux sujets sains(21).

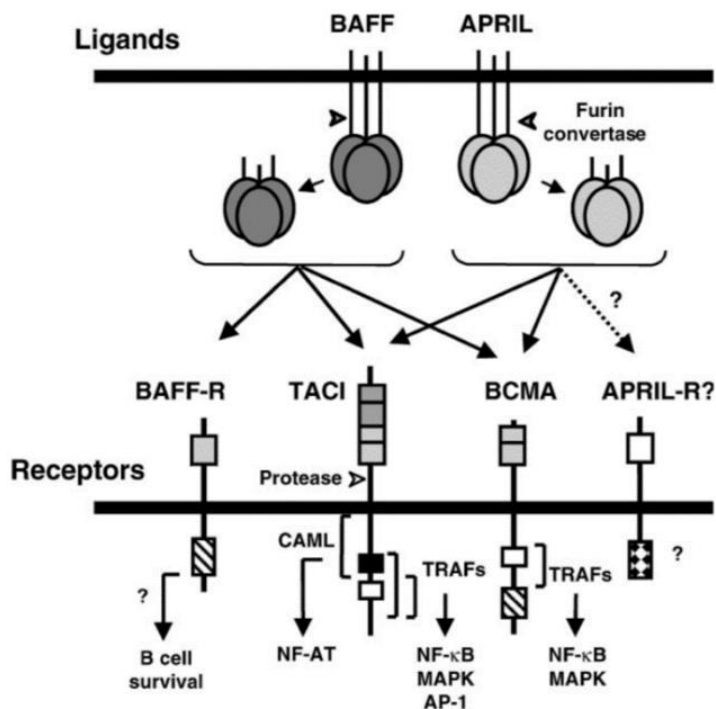


Figure 5 Le TNF: ses récepteurs et ligands (adaptée de Mackay et al. 2003(17))

En aval du récepteur BCMA, il existe une activation de la voie NFκ-B à l'origine de la prolifération plasmocytaire par la voie de MEK/ERK(25,26). La survie plasmocytaire est induite par les voies

PI3K/AKT qui découlent aussi de la voie NFκ-B(20,27). L'inhibition du BCMA parait être à privilégier afin d'empêcher cette survie et prolifération plasmocytaire. Par cette inhibition plasmocytaire, l'environnement supprimeur est aussi down-réguler donnant un désavantage de survie tumorale(28).

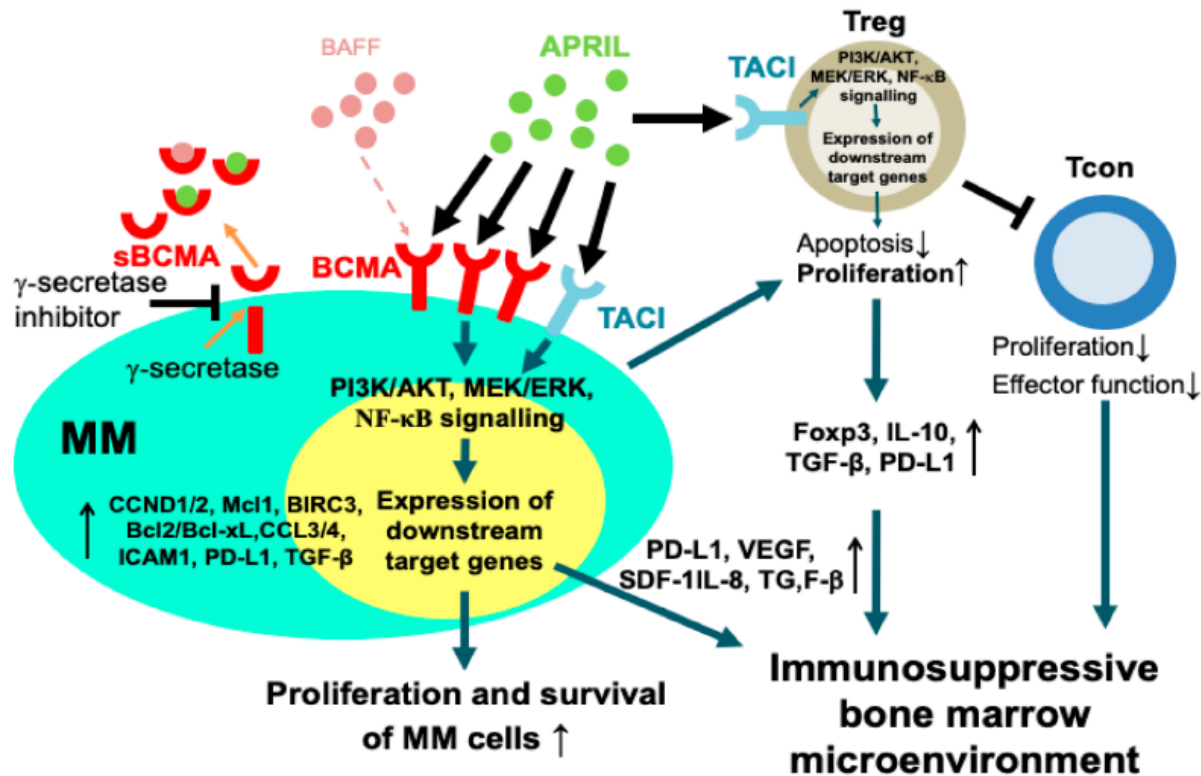


Figure 6 La voie du BCMA: des effets à la fois sur la prolifération plasmocytaire et sur le microenvironnement médullaire (adaptée de Cho S-F et al. 2020 (14)).

APRIL est principalement sécrété par les macrophages et les ostéoclastes dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Il se lie au BCMA avec une affinité significativement plus élevée que BAFF pour réguler la croissance et la survie des plasmocytes malins. Le BCMA est exprimé à la surface des plasmocytes à des niveaux significativement plus élevés que TACI afin de transmettre de manière constitutive une signalisation favorisant la tumeur. En plus de réguler la progression du cycle cellulaire (CCND1/2), les protéines anti-apoptotiques (Mcl1, Bcl-2, Bcl-xL, BIRC3), les facteurs de croissance de l'ostéoclaste (CCL3/4, SDF-1) et les molécules d'adhésion (ICAM-1, CD44), la cascade de signalisation BAFF ou APRIL/BCMA induit des facteurs immunosuppresseurs majeurs (IL-10, PD-L1, TGF-β, VEGF) dans la moelle osseuse (MO). Le BCMA présent sur la membrane cellulaire des cellules MM est éliminé par la γ-sécrétase

et le BCMA soluble (sBCMA) est détecté dans les échantillons de sérum des patients atteints de MM. Des inhibiteurs bloquant le clivage par la γ -sécrétase peuvent réduire la production de sBCMA. Les cellules MM stimulent aussi la prolifération des cellules T régulatrices (Treg) par contact cellule-cellule et par des mécanismes dépendant de facteurs cytokiniques. Malgré l'absence d'expression de BCMA, les cellules Treg utilisent TACI pour participer à la voie de signalisation APRIL, alors que les cellules T conventionnelles (Tcon) expriment rarement TACI par rapport aux Treg. L'interaction d'APRIL avec TACI induit l'expression de gènes de prolifération et de survie ainsi que de marqueurs immunosuppresseurs centraux (Foxp3, IL-10, PD-L1, TGF- β) dans les Treg mais pas dans les Tcon. Cette voie de signalisation renforce les effets inhibiteurs des Treg sur les cellules T conventionnelles (Tcon), diminuant ainsi la prolifération et la fonction des Tcon. De manière significative, ces voies de signalisation contribuent à la physiopathologie des cellules MM et à la suppression immunitaire induite par le MM dans le microenvironnement.

Par ailleurs, un signal anti-apoptotique pourrait être induit par la surexpression de BCMA dans le contexte de myélome multiple(18). Le niveau d'expression du BCMA est ainsi corrélé au nombre de plasmocytes, augmentant en cas de progression du myélome multiple(29–31). En culture de cellules de moelle, il peut aussi être sécrété sous forme soluble (sBCMA)(29). En effet, les cellules malignes plasmocytaires vont sécréter cette forme soluble empêchant BAFF de se fixer et provoquer une diminution de la synthèse d'anticorps(32). Le niveau de sBCMA augmente aussi au cours de la progression(29). Il paraîtrait même envisageable d'utiliser son niveau comme biomarqueur d'évolutivité(32).

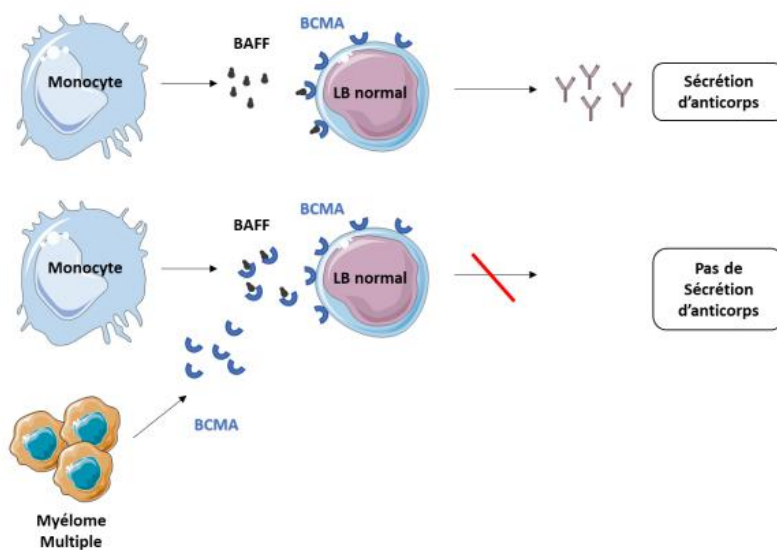


Figure 7 Interactions de BAFF et BCMA en situation normale et pathologique (adaptée de Sanchez et al. 2018(25))

II.3- Les différents anti-BCMA

Trois classes de traitement anti-BCMA ont été développées : les anticorps couplés à une chimiothérapie (ADC) comme le belantamab-mafodotin couplé à la monométhyl auristatin F, les anticorps bispécifiques comme le teclistamab ou l'elranatamab et les CAR-T cells comme l'ideabtagene vicleucel (ide-cel) ou le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel). Ces classes peuvent être regroupées en 2 types d'immunothérapie, une active regroupant les CAR-T cells et une immunothérapie passive comprenant les ADC et les BispeAb(4). Nous rappelons ici les spécificités de construction de chacun d'entre eux.

II.3.1 Belantamab-mafodotin

Le belantamab-mafodotin est un anticorps monoclonal anti-BCMA, conjugué au MMAF (Monométhyl Auristatin-F), un puissant poison du fuseau synthétique. Cet anticorps consiste en un anticorps d'immunoglobuline G1 (IgG1) entièrement humanisé, attaché au MMAF par l'intermédiaire d'un lien maléimidocaproyl. L'anticorps IgG1 est présenté sous forme fucosylé, en se liant au BCMA de la surface des cellules myélomateuses, il entraîne l'internalisation cellulaire de l'ADC. Une fois intracellulaire, le MMAF libéré inhibe la polymérisation des tubules, ce qui entraîne la mort des cellules myélomateuses(33). Cette mort se produit par l'action intracellulaire directe du MMAF libéré, qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Aussi, la mort des cellules myélomateuses peut se produire aussi par le biais d'une liaison renforcée aux récepteurs FcγRIIIa à la surface des cellules effectrices immunitaires, en raison de la fucosylation du belantamab, qui permet le recrutement des cellules immunitaires, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP)(22).

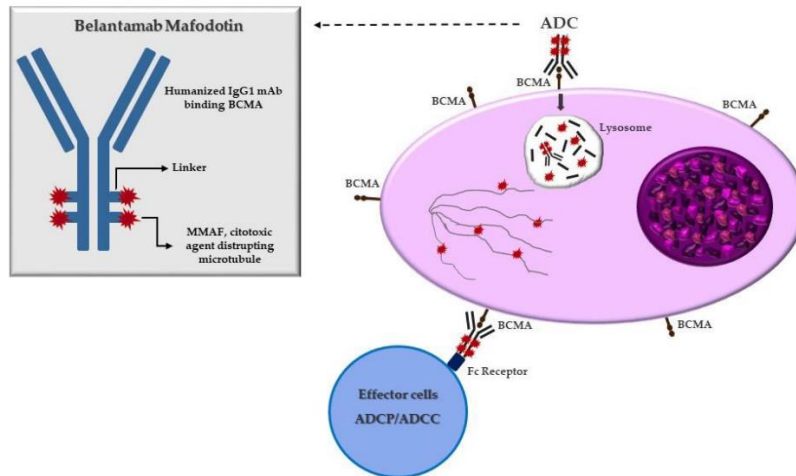


Figure 8 Les mécanismes d'action du belantamab-mafodotin : ADC, ADCC et ADCP (adaptée de Sonia Morè et al. 2023 (27))

II.3.2 Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques sont des molécules qui ont pour but de reconnaître les plasmocytes malins et de rediriger les cellules immunitaires (Lymphocytes T (LT) ou Lymphocytes Natural Killer (LNK)) vers les plasmocytes par le biais du BCMA. Autrement appelés des T-cell engager (TCE), ils ciblent la sous-unité ϵ du CD3 des LT de façon à mettre en relation les LT cytotoxiques et les plasmocytes pour provoquer leur lyse cellulaire(34).

Deux anticorps bispécifiques peuvent être considéré comme ayant un statut avancé. En effet, le teclistamab (JNJ-64007957) et l'elranatamab (PF-06863135) possèdent, depuis l'été 2022, une autorisation d'accès en France. Ils sont tous les deux des BispAb de type IgG contenant un domaine fragment cristallisable (Fc), ce qui leur permet de prolonger leur demi-vie d'élimination en augmentant leur taille moléculaire et en permettant la liaison au récepteur Fc néonatal (FcRn) qui recyclera l'IgG(35). Leur demi-vie ainsi prolongée rend possible leur administration intermittente. De plus, le design du Fc est fait en sorte que ces BispAb ne puissent pas activer leur liaison au composant C1q du complément et aux Fc γ Rs ce qui évite en partie l'activation aspécifique des lymphocytes T(36,37).

D'autres BispAb anti-BCMA de type IgG sont en cours de développement clinique: alnuctamab (CC-93269)(38), HPN217(39), WVT078(40), ABBV383(41), et REGN-5458(42).

II.3.2.A. Le teclistamab

Le teclistamab (JNJ-64007957) est un BispAb IgG4 qui a été développé par Janssen® par la méthode « Genmab »(43), combinant un Ac BCMA et un Ac CD3. Le développement de cet anticorps au sein d'études cliniques in vitro ou ex-vivo ont démontré l'activité antitumorale du teclistamab(44).

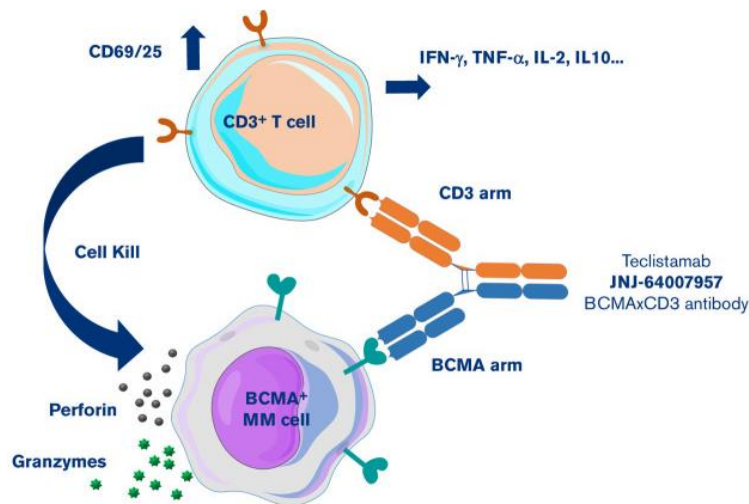


Figure 9 Construction et principe d'action du teclistamab (adaptée de Pillarisetti et al. 2020 (30))

II.3.2.B. L'elranatamab

Le PF-06863135 ou elranatamab est un BispAb humanisé IgG2a ciblant BCMA et CD3, développé par Pfizer®. La différence en terme de construction par rapport au teclistamab réside dans la classe d'immunoglobuline utilisée(45).

II.3.3 CAR-T cells

Les CAR-T cells sont des cellules T modifiées composées d'un domaine extracellulaire constitué par le récepteur scFv (single-chain variable fragment) d'une immunoglobuline provenant généralement d'un anticorps monoclonal murin ou humain et d'une charnière ou *hinge*, dont le rôle est de donner plus de flexibilité au scFv lors de sa fixation à l'antigène. Un domaine d'activation intracellulaire constitué de la chaîne ζ du CD3 s'y ajoute. Alors que les CAR-T cells de première génération montrent des résultats limités in vivo en termes de persistance, d'expression et de fonction, leur structure est modifiée pour ajouter des domaines de costimulation. Effectivement, le

CD3 ζ a pour rôle d'activer et d'induire la prolifération des cellules T, et ce sont les signaux de costimulation qui améliorent les propriétés répliquatives et de persistance de ces cellules. C'est donc par l'ajout des domaines CD28 ou 4-1BB qu'apparaît la deuxième génération(46).

C'est le costimulateur 4-1BB qui a été retenu dans les CAR-T cells anti BCMA car il présentait une activité in vitro et in vivo contre les plasmocytes des modèles murins atteints de myélome multiple (47–49)

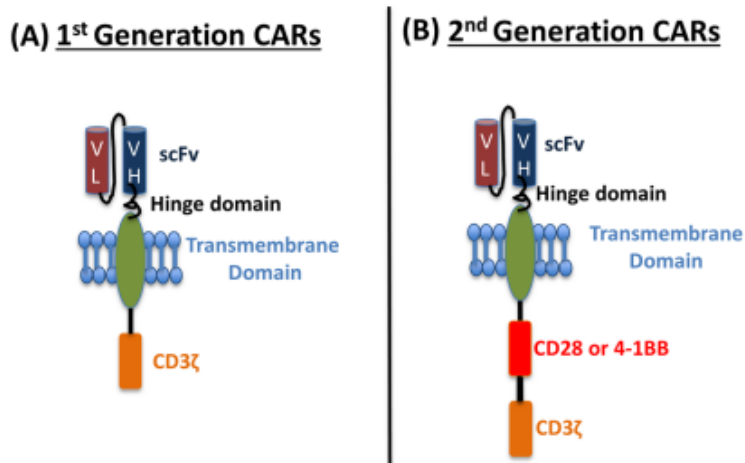


Figure 10 Conception structurelle des différentes générations de CAR. A : CAR de première génération avec domaines scFv, charnière, transmembranaire et CD3 ζ . B : CAR de deuxième génération avec tous les domaines de la première génération et un domaine de costimulation CD28/4-1BB supplémentaire (adaptée de Dagar et al. 2023 (50)).

En France, l'usage médical des premiers CAR-T cells concerne l'idecabtagene vicleucel (ide-cel), et le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)(51).

II.3.3.A. Ide-cel

Ide-cel ou Bb2121 est un CAR-T cell anti-BCMA murin de 2ème génération possédant un domaine 4-1BB, transduit par vecteur lentiviral. Son scFv contient un fragment de chaînes lourdes dérivées d'anticorps murin, capable de fixer le domaine extracellulaire du BCMA(52).



Figure 11 Ide-cel CAR T design (adaptée de Munshi et al. 2021 (40))

II.3.3.B. Ciltacel

Le cilta-cel est le deuxième CAR-T également dirigé contre le BCMA. Ce CAR-T se différencie de celui décrit précédemment par son scFv contenant deux fragments de chaînes lourdes dérivées d'anticorps de lama, capables de fixer deux épitopes du domaine extracellulaire de BCMA (acides aminés 1 à 54) : VHH1 ciblant BCMA de l'acide aminé 24 au 36 et VHH2 ciblant du 12 au 23(53). La présence de deux épitopes distincts ciblant le BCMA lui donne une liaison de haute affinité pour cet antigène. Ce CAR-T est également composé d'une région charnière CD8a, une région transmembranaire, un domaine de co-stimulation et un domaine d'activation des LTs. L'ensemble a aussi été synthétisé, assemblé et exprimé dans un squelette rétroviral(54).

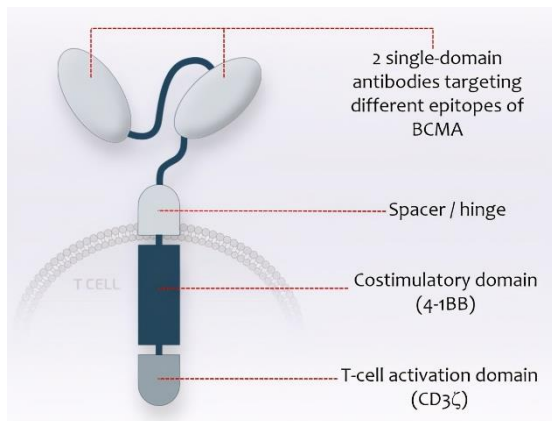


Figure 12 Cilta-cel CAR T design (adaptée de Usmani et al. 2021 (42))

II.4- Efficacité et disponibilité

II.4.1 Efficacité des anti-BCMA

II.4.1.A. Belantamab-mafodotin

Suite aux résultats de l'étude DREAMM-2(55,56), le belantamab-mafodotin a été approuvé pour les patients atteints de MMRR ayant reçu au moins quatre lignes de traitements antérieures. Cette étude était une phase 2 évaluant l'efficacité et la sécurité du belantamab-mafodotin chez des patients atteints de MMRR ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, y compris un IMiD, un IP et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude a rapporté un taux de réponse global (ORR) de 32 %, dont 19 % ont obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBPR). La durée médiane de la réponse (DOR) était de 11 mois. La médiane de la survie sans progression (SSP) pour

l'ensemble de la population étudiée était de 2,8 mois, ce qui reflète une modeste amélioration du contrôle de la maladie par rapport aux lignes de traitement précédentes que ces patients avaient reçues. La médiane de la survie globale (OS) était encourageante parce que de 13,7 mois, apportant donc un bénéfice en termes de survie chez les patients fortement prétraités pour un MMRR(55,56).

En revanche, l'étude de phase 3, DREAMM-3 même si elle a montré une SSP médiane plus longue (par rapport au pomalidomide/dexaméthasone utilisé comme traitement standard), le Hazard Ratio (HR) de la SSP était non significatif à 1,03 (95% CI 4,6-10,6, p=0,558) avec des courbes de Kaplan Meier (KM) se croisant à 4 mois environ(57).

II.4.1.B. Anticorps bispécifiques

En ce qui concerne le bispécifique BCMAxCD3, l'étude de phase 1-2 MajesTEC-1 a démontré une grande efficacité du teclistamab dans le MMRR avancé (médiane de 5 lignes antérieures), avec un ORR de 63%. La SSP était de 11,3 mois et de 26,9 mois chez les patients ayant obtenu une réponse complète stringente (RCs). La SG a été de 21,3 mois(58).

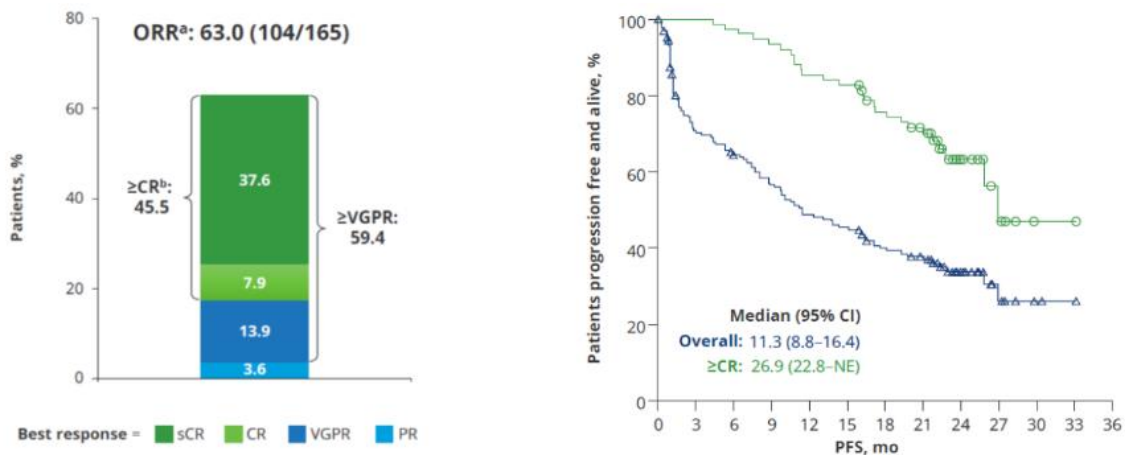


Figure 13 MAJESTEC-1, phase 1 validant l'efficacité et la sécurité du teclistamab (adaptée de Van de Donck et al. 2023 (46)).

Les résultats de la phase 3, MajesTEC-3 (comparant teclistamab/daratumumab versus -au choix de l'investigateur- daratumumab/pomalidomide, et dexaméthasone ou daratumumab/bortezomib et dexaméthasone) sont en cours(8). Cependant, une comparaison indirecte des traitements a été effectuée avec les patients de l'étude prospective de vie réelle LocoMMotion(59). Les patients traités par le teclistamab avaient 2,3 fois plus de chances d'obtenir au moins une RP et 5,2 fois plus

de chances d'obtenir au moins une VGPR. De plus, la durée de la réponse et la SSP étaient significativement supérieures avec le teclistamab par rapport au traitement choisi par l'investigateur(59). Aussi, les résultats obtenus avec le teclistamab comparés à ceux obtenus avec selinexor/dexaméthasone (étude STORM) ou le belantamab-mafodotin (étude DREAMM-2)(59,60) sont bien meilleurs.

Dans l'étude Magnestismm-3 évaluant l'elranatamab, les résultats étaient très encourageants, d'autant que les patients étaient à 97% réfractaires aux trois classes avec une médiane de 5 lignes antérieures. Le taux de réponse globale (TRG) était de 71%. La médiane de SSP n'a pas été atteinte à 15 mois de suivi médian mais culminait à un taux d'environ 50,9%(61).

Survie sans progression

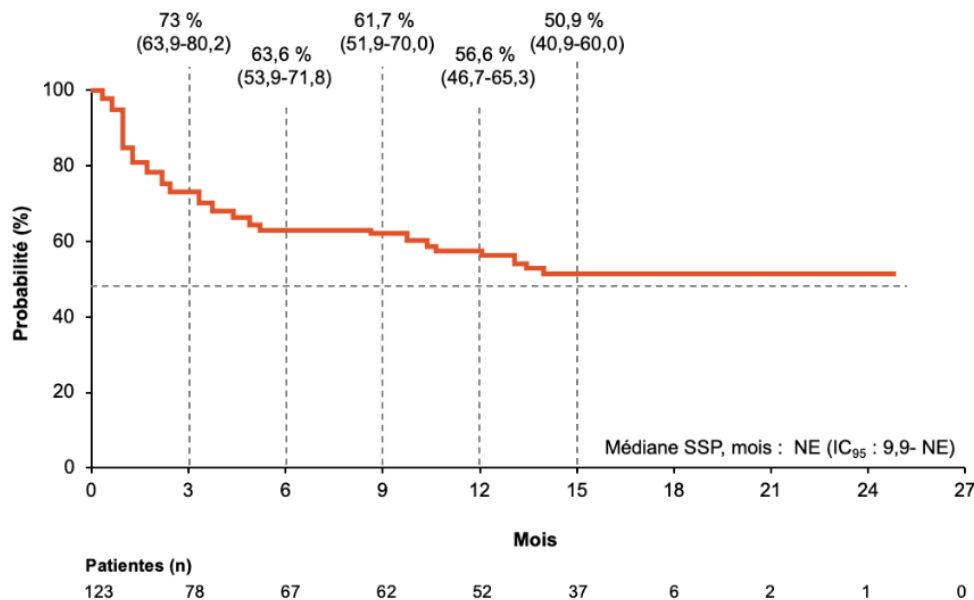


Figure 14 MagnestisMM-3, phase I validant l'efficacité et la sécurité de l'elranatamab (adaptée de Lesokhin et al. 2023 ((61)).

Les résultats de la phase 3, MagnestisMM-5 (comparant elranatamab en monothérapie versus elranatamab/daratumumab ou versus daratumumab/pomalidomide et dexaméthasone sont en cours(62).

II.4.1.C. CAR-T cells

Parmi les anti-BCMA, dans les études de phase 1-2 comme KarMMa-1(63) ou CARTITUDE-1(64), les CAR-T cells ont révélé une grande efficacité dans la MMRR avec des taux de réponse globale allant jusqu'à 100% chez des patients ayant parfois déjà reçu 6 lignes de traitement. Sur un suivi médian de 27,7 mois pour cilta-cel, dans CARTITUDE-1, la SSP est prometteuse, atteignant 34,5 mois en médiane(64).

Dans l'étude de phase 3 KarMMa-3, comparant ide-cel à des schémas standards, les TRG étaient de 71% contre 42% pour les schémas standards, et la SSP en médiane était de 13,3 mois contre 4,4 mois pour les schémas standards(10).

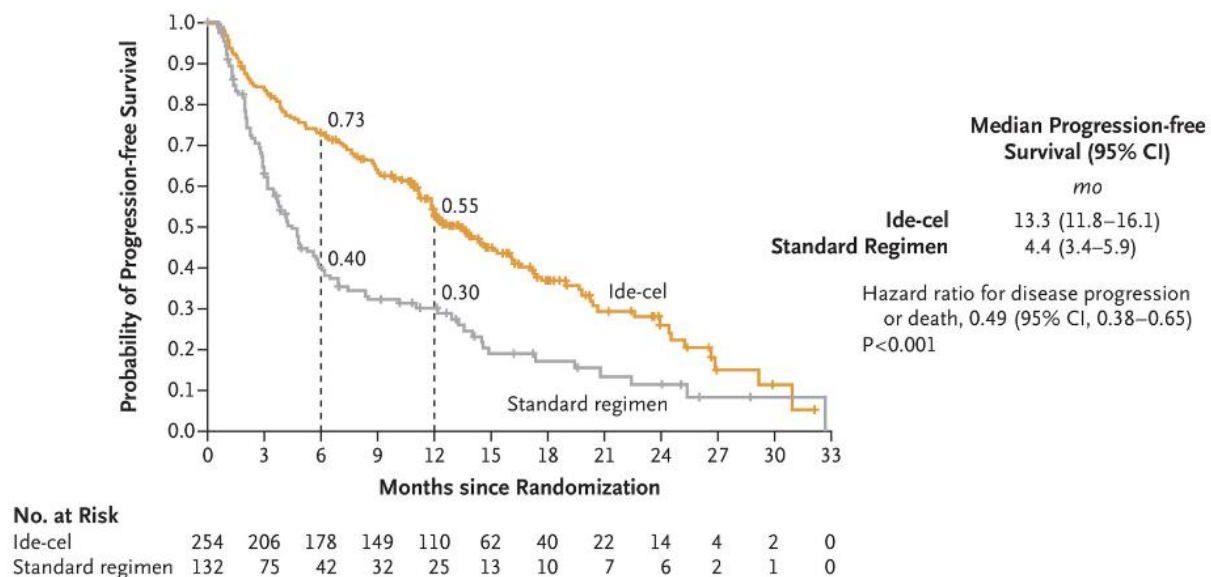


Figure 15 KarMMa-3, phase 3 validant la supériorité d'ide-cel sur le traitement standard (adaptée de Rodriguez-Otero et al. 2023(6)).

Dans la phase 3 CARTITUDE-4, comparant cilta-cel aux schémas standards (c'est-à-dire pomalidomide/velcade et dexaméthasone ou daratumumab/pomalidomide et dexaméthasone), les TRG étaient de 84,6% versus 67% pour les schémas standards, et la SSP médiane n'a pas été atteinte (pour 15,9 mois de suivi) versus 11,8 mois pour les schémas standards(9).

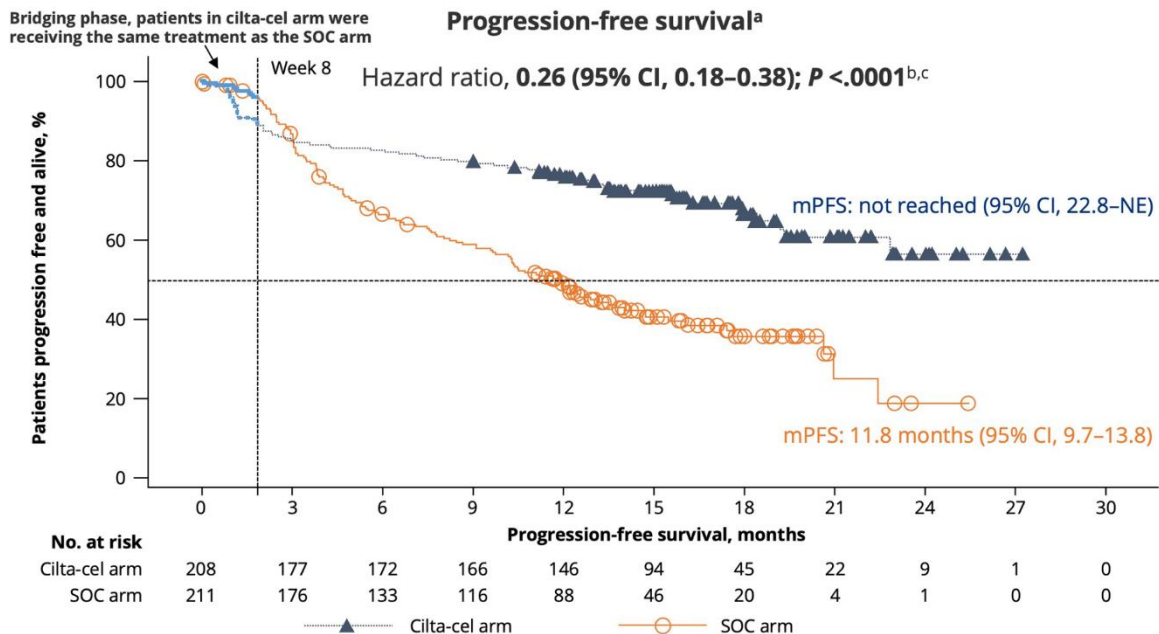


Figure 16 CARTITUDE-4, phase 3 validant la supériorité du cilta-cel sur le traitement standard (adaptée de San-Miguel et al. 2023 (50)).

La différence entre ces deux études de phase 3 réside dans le fait qu'ide-cel a été utilisée chez des patients pour les 2/3 triple-réfractaires avec entre 2 et 4 lignes de traitements antérieurs. Au contraire, cilta-cel a été administré chez des patients dont seulement 25% étaient triplement réfractaires, et pour la plupart rechuteurs précoces et notamment au lénalidomide, avec seulement 1 à 3 lignes de traitements antérieurs.

II.4.2 Disponibilité des anti-BCMA

II.4.2.A. Belantamab-mafodotin

Au vu de la négativité de l'étude de phase 3 DREAMM-3 comparant belantamab-mafodotin et pomalidomide, le belantamab-mafodotin n'est actuellement plus commercialisé aux États-Unis car rendu indisponible par la Food and Drug Administration (FDA) depuis novembre 2022.

Même si cette étude de phase 3 est négative, des bénéfices en termes de survie et de tolérabilité ont été évalués en vie réelle avec des SSP entre 2 et 2,6 mois(65). En effet, les patients de l'étude DREAMM-3 n'étaient probablement pas tous réfractaires aux trois classes. Il semble que les patients lourdement prétraités qui répondent à cet anticorps pourraient en tirer un bénéfice

substantiel en termes de survie. Plusieurs études sont en cours avec de nouvelles combinaisons basées sur le belantamab-mafodotin, à la fois en phase initiale et en phase de rechute/réfractaire (66). Parmi les combinaisons à venir, des associations avec le pomalidomide/dexaméthasone, le bortézomib/dexaméthasone et de nouveaux agents (tels qu'un agoniste OX40 ou un bloqueur PD-1) sont envisagées(67).

II.4.2.C. Anticorps bispécifiques

Le teclistamab a reçu l'AMM en août 2022 et est disponible en France dans le cadre de l'accès précoce depuis octobre 2022. En vue de son inscription au remboursement, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS n'a pas été en capacité, faute de l'absence de données de phase 3 positive, de lui reconnaître une amélioration du service médical rendu (ASMR V)(68). 100 malades par mois en bénéficient en France(69). L'elranatamab dont l'instruction de l'AMM européenne est en cours a été approuvé par la FDA en octobre 2022 et est en cours d'approbation par l'EMA. Il est d'ores et déjà accessible aux patients français sur la base d'une autorisation d'accès précoce que la HAS a accordé le 2 février 2023. Il reste en cours d'évaluation par la CT de la HAS(70).

II.4.2.B. CAR-T cells

En France, l'usage médical des premiers CAR-T cells a débuté par l'arrivée en 2021 de l'idecabtagene vicleucel (ide-cel), commercialisé sous le nom ABECMA, puis du ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) en 2022 commercialisé sous le nom CARVYKTI(51). L'EMA et la FDA ont approuvé ide-cel en 2021 et il est depuis disponible en accès précoce. Suite à une négociation post première ASMR V, l'accès précoce a été poursuivi et renouvelé. La CT a fait paraître le 30 juin 2023 un deuxième avis. Cette fois-ci, elle a attribué une ASMR IV qui permet le remboursement et assure la disponibilité d'ABECMA(71). Dès juillet 2023, le nombre de malades soignés par mois devrait au moins doubler et sur un nombre plus important de centres (actuellement 11 malades par mois sur 11 centres)(69).

L'EMA et la FDA ont aussi approuvé cilta-cel mais il n'est pas encore disponible en 2022(72). En effet, après une ASMR V, le laboratoire Janssen a stoppé sa mise à disposition en France. Seuls 15 malades sur les 60 prévus ont pu en bénéficier(69). L'essai positif CARTITUDE 4, essai de phase 3 devrait permettre d'espérer une meilleure ASMR.

II.5- Perspectives d'amélioration

II.5.1 Améliorer la qualité des thérapeutiques anti-BCMA

La qualité des thérapeutiques anti-BCMA, qu'il s'agisse de CAR-T cells ou de BisPAbs anti-BCMA, dépend du moment de leur utilisation dans l'histoire thérapeutique. Les patients dont la maladie vient d'être diagnostiquée ou qui sont en phase précoce de rechute/réfractaire ont une fonction et un nombre de lymphocytes T supérieurs à ceux des patients en phase tardive qui ont reçu des médicaments immunosuppresseurs à plusieurs reprises(73).

Comme exemple d'études évaluant les BisPAb anti-BCMA dans le cadre d'une maladie nouvellement diagnostiquée, citons l'étude MajesTEC-7, dans laquelle les patients qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches autologues sont randomisés pour recevoir soit du teclistamab/daratumumab et lénalidomide (bras expérimental), soit du daratumumab-lénalidomide et dexaméthasone (bras contrôle).

Concernant les CAR-T cells, disposer de cellules de meilleure qualité, c'est viser des cellules mémoires, non complètement naïves, capables de proliférer mais gardant une certaine capacité de persistance et d'auto-renouvellement(74).

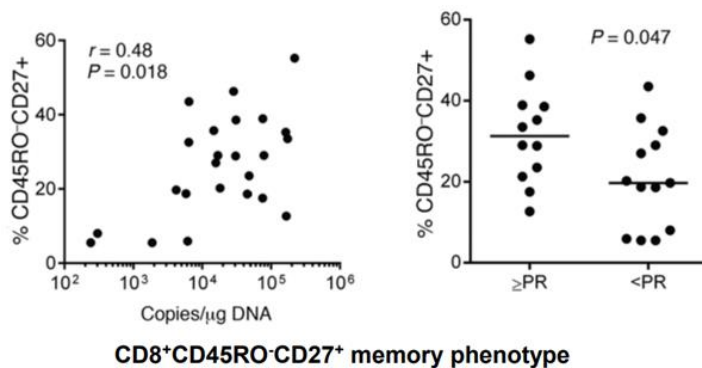


Figure 17 Rôle pronostique des cellules CD45RA⁺/RO⁻ CCR7⁺ CD27⁺ naïves/à mémoire précoce (semblables à des cellules souches) à l'origine des cellules CAR T (adaptée de Cohen et al., 2019 (63))

Cependant, plus les patients sont traités, plus ces lymphocytes mémoires disparaissent(73). L'idée est donc de les utiliser de plus en plus tôt dans l'histoire du patient atteint de MMRR.

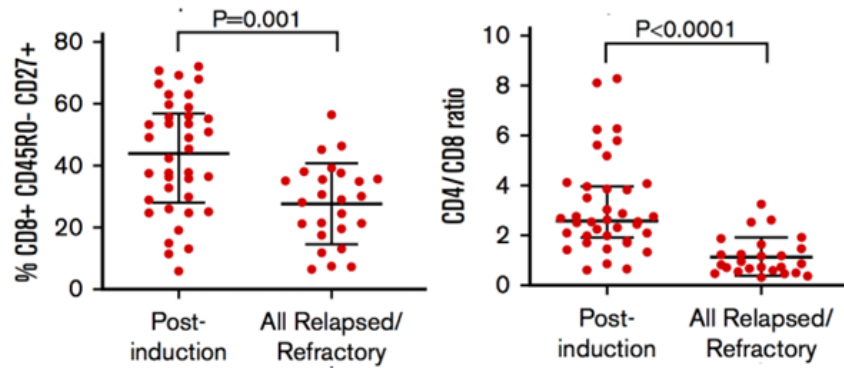


Figure 18 Impact des traitements antérieurs sur la qualité du produit d'aphérèse (adaptée de Garfall et al. 2019 (64))

Cependant, nous devons rester vigilants, car si l'impact des traitements antérieurs peut influencer la qualité des lymphocytes T, la maladie évolutive peut également l'impacter. Il y a donc un équilibre à trouver pour trouver le bon moment pour utiliser ces cellules T en réévaluant l'ordre dans lequel les utiliser au mieux.

Pour les BispAbs anti-BCMA, une durée de traitement fixe et une administration moins fréquente ont été montrées comme des stratégies à utiliser pour prévenir l'épuisement des lymphocytes T et améliorer la durabilité de la réponse anti-tumorale(75).

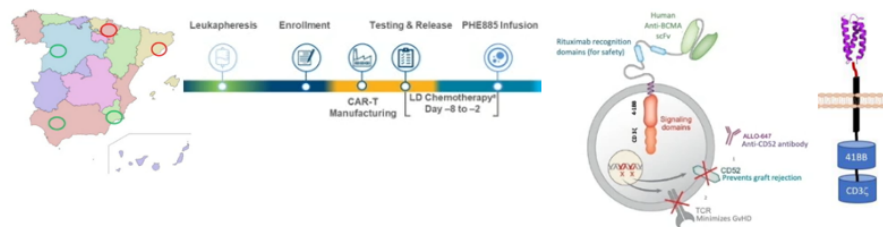
Un temps de fabrication plus court pourrait préserver in vivo la qualité des lymphocytes ("stemness") qui en serait altéré par l'expansion in vitro. Réduire le temps de manufacturing semble être une voie d'amélioration de l'efficacité des CAR-T cells. L'essai qui a tenté de potentialiser par ce biais l'efficacité des CAR-T cells a utilisé PHE885 (un CAR-T anti-BCMA) dont le temps de fabrication était très court : 2 jours(76). Aussi, la possibilité d'utiliser des CAR-T cells anti-BCMA « académiques » permettrait non seulement de réduire les coûts, mais aussi de raccourcir le temps de fabrication, puisque celle-ci aurait lieu sur place. Cela a fait l'objet d'une étude espagnole qui a donné de bons résultats(77). Une autre alternative est l'utilisation de CAR-T cells allogéniques qui pourrait permettre de les obtenir plus facilement et plus rapidement. Mais les manipulations génétiques comprenant la nécessité de supprimer le TCR et le CD52 ne sont pas si simples dans les faits. Les taux de réponse sont estimés à 60-67%(78).

Une autre solution concernant l'amélioration des CAR-T cells pourrait consister à agir sur le signal de transduction en modulant les domaines ITAM-CD3 afin d'obtenir une combinaison idéale,

intermédiaire entre la capacité de prolifération et la différenciation(79). Enfin, en place du fragment de reconnaissance scFV synthétique, murin ou lama utilisé en pratique clinique, utiliser pour reconnaissance de l'antigène un fragment humanisé permettrait d'obtenir une meilleure persistance des CAR-T cells(80).

Tableau 1 Des CAR-T cells anti BCMA « améliorées » (adaptée de BCMA-targeting CAR-T cells, session présentée par Salomon Manier à l'EHA 2023). 1 :Fernández de Larrea C, et al. EHA 2022(77), 2 : Sperling, et al. ASCO 2023(76), 3 : Huang H, et al. ASCO 2022(78), 4 :Frigault MJ, et al. ASCO 2022(80).

	Academic	Alternative construct	Short manufacturing	Allo-CAR
	ARI0002h (n=30) ¹	PHE885 (n=50) ²	ALLO-715 UNIVERSAL ³ (n=43)	CART-ddBCMA (n=31) ⁴
Phase	I/II	I	I	I/II
scFv	Humanized	Human	Human	Synthetic protein
Specificity	Autologous	Autologous	Allogenic	Autologous



II.5.2 Des associations prometteuses

Les combinaisons entre les bispécifiques et d'autres thérapies anti-myélome pourraient améliorer les réponses. En ne ciblant pas les cellules T régulatrices par absence d'expression de leur cible, l'efficacité des anti-BCMA pourrait s'en trouver affecter(81). En effet, une fréquence plus faible de cellules Treg/CD4 en périphérie est associée à une SSP plus longue(82).

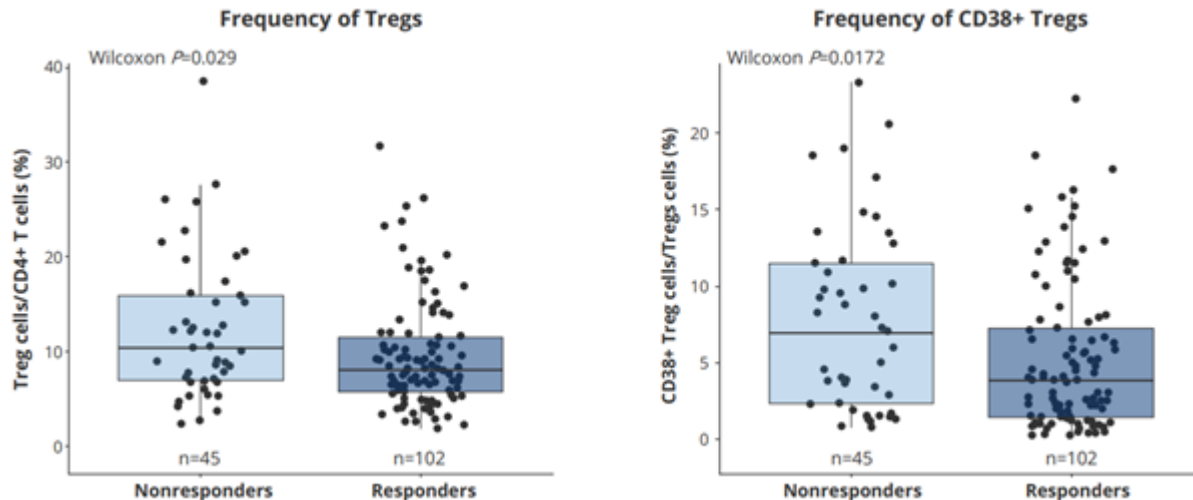


Figure 19 La réponse clinique semble dépendre de la fréquence des Tregs totaux et des Tregs CD38+ en périphérie présentes à la baseline (figure adaptée de Cortes Selva et al. ASH 2022(68))

Par conséquent, l'association du daratumumab aux anti-BCMA pourrait être considérée comme une possibilité de meilleure efficacité du BispAb(83,84). Les résultats du teclistamab en association avec le daratumumab montrent un taux de réponse de 75 % avec des réponses durables(85). Le renforcement des anti-BCMA par une plus grande stimulation des cellules T est possible en les associant à des immunomodulateurs tels que les IMiD (lenalidomide ou pomalidomide), CelMODs (iberdomide), car ces derniers conduisent à un microenvironnement enrichi en interleukine 2 (IL2)(84,86,87). Ainsi, associer le lenalidomide au teclistamab a montré un taux de réponse de 74 % avec là aussi des réponses profondes(88). Certaines données justifiant la mise en place de l'étude CARTITUDE-6, soulignent l'efficacité du lenalidomide en traitement de maintenance post CAR-T cells car cela favoriserait leur persistance(89).

Par ailleurs, le marqueur PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) pourrait être associé à l'épuisement ou au dysfonctionnement des cellules T (82).

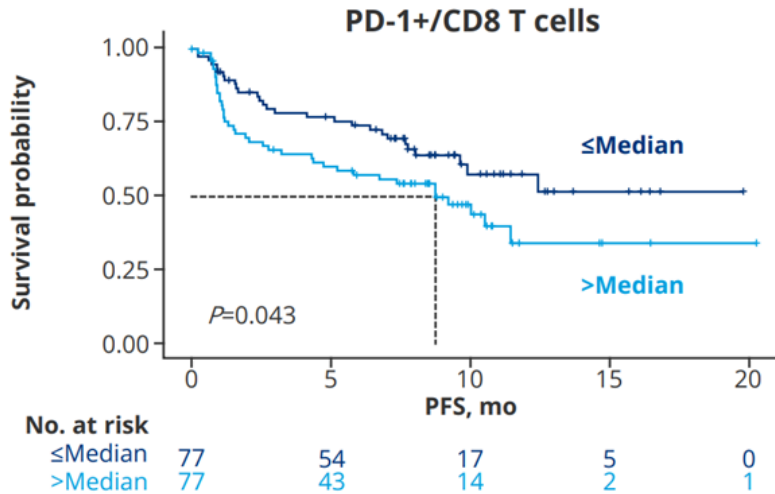


Figure 20 Une SSP plus longue a été observée chez les patients présentant une fréquence plus faible de PD-1+/CD8 en périphérie (figure adaptée de Cortes Selva et al. ASH 2022(68))

Pour contrecarrer ces effets, l'essai TRIMM-3, une étude de phase 1b associant les BispAbs avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, devrait donner de résultats prometteurs.

Pour finir, la possibilité d'être plus spécifique en ciblant simultanément une autre cible a fait l'objet de l'essai RedirecTT-1 combinant le teclistamab au talquetamab (BispeAb anti-GPRC5D). Les premiers résultats ont montré un taux de réponse remarquable de 96% avec une SSP de 20,9 mois(90).

III- « Des revers de médaille »

III.1- L'échec des anti-BCMA est associé à une survie globale altérée chez les patients atteints de MMRR : étude rétrospective monocentrique en vie réelle.

III.1.1 Objectifs

Malgré ces très bonnes réponses et ces pistes d'amélioration, on ne guéri pas du myélome à l'heure actuelle et des rechutes surviennent après les thérapeutiques anti-BCMA(12). Chez les patients dont le myélome est réfractaire aux agents disponibles et chez ceux qui présentent des caractéristiques agressives telles que la maladie extramédullaire, les rechutes post CAR-T cells anti-BCMA suggèrent un pronostic plus défavorable(91). Il existe peu de données sur les résultats des patients qui rechutent après anti-BCMA et sur les traitements qui peuvent être proposés par la suite. Dans la présente étude, nous avons analysé rétrospectivement l'issue des patients atteints de MMRR quadruplement exposés (définis comme exposés à ≥ 1 IMiDs, ≥ 1 PI, ≥ 1 anti-CD38 mAb et ≥ 1 anti-BCMA).

III.1.2 Patients et méthodes

Pour cela, nous avons considéré tous les patients atteints de MM dont la maladie a progressé après l'administration d'anti-BCMA dans notre centre hospitalier (CHU Nantes, France). Les lignes de traitement ultérieures (SLT - *Subsequent Lines of Treatment*) ont été étudiées. Les critères de progression de la maladie ont été établis selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG)(92). La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été estimées après l'échec de l'anti-BCMA (à la progression). Les patients sans traitement après l'anti-BCMA (soins palliatifs) n'ont été évalués que pour la SG. La méthode Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la SG et la SSP et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés sur la base de la distribution binomiale. Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel R 4.2 software.

III.1.3 Résultats

Entre septembre 2018 et mars 2023, 45 patients ayant progressé après anti-BCMA ont été inclus dans cette étude. Sur 45 patients, 7 (16 %) ont reçu un ADC (belantamab-mafodotin), 20 (44%) ont reçu un BispAb (15 teclistamab, 5 elranatamab) et 18 (40%) ont reçu des CAR-T Cells (16 ide-cel et 2 cilta-cel). Les caractéristiques de base des patients sont présentées dans le tableau 2. L'âge médian des patients était de 63 ans (intervalle interquartile (IQR), 56-71). Parmi les patients évaluables (n=31), 17 (55%) présentaient une cytogénétique à haut risque (c'est-à-dire amplification 1q21, délétion 1p32, translocation (4;14), délétion 17p ou mutation TP53). Dix-huit patients (41%) présentaient une maladie extra-médullaire. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 4 (IQR 3-5) entre le moment du diagnostic de MM et les thérapies anti-BCMA. Parmi cette population triple-exposée, 39 (87%) étaient triplement réfractaires (définis comme réfractaires à 1 IMiD, 1 IP et 1 anti-CD38 mAb) et 16 patients étaient penta-exposés dont 8 (18%) étaient penta-réfractaires (définis comme réfractaires au lénalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib et ≥ 1 anti-CD38 mAb).

Cinq patients sont décédés (11 %) en raison d'une infection virale (Covid19, n=3; adénovirus, n=1) ou d'une infection fongique (n=1) survenue après l'administration de CAR-T cells ou d'un BispAb, avant même de recevoir une ligne de rattrapage. Parmi les 40 patients restants, 10 (25 %) ont reçu des soins palliatifs ou sont décédés en raison de la progression de la maladie avant de commencer une SLT (évaluables uniquement pour la SG) et 30 (75 %) ont reçu une ligne ultérieure. La SLT consistait pour 7 patients (16 %) en un BispAb anti-GPRC5D, pour 6 (13 %) à un IP, pour 4 (9 %) à un IMiD, pour 4 (9 %) à un alkylant, pour 2 (4 %) à un anti-BCMA (1 BispAb anti-BCMA (teclistamab) et 1 belantamab-mafodotin), pour 2 (4%) à du vénétoclax.

Tableau 2 Caractéristiques des patients

	Tous les patients, N = 45	Échec des CAR-T cells, N = 18 (39%)	Échec du BispAb, N = 20 (44 %)	Échec de l'ADC, N = 7 (15 %)
Âge médian au moment de l'échec de l'anti-BCMA (IQR)	63 (56-71)	61 (53-66)	67 (61-72)	63 (52-67)
Médiane des lignes de traitement antérieures (IQR)	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (3-4)	5 (3-5)
Risque cytogénétique élevé (%) °	17 (55)	9 (50)	7 (35)	1 (7)
Maladie extra-médullaire (%)	18 (41)	9 (56)	5 (25)	4 (57)

Autogreffe (%)	35 (78)	16 (89)	14 (70)	5 (71)
Patients triple-réfractaires** (%)	39 (87)	17 (94)	16 (80)	6 (43)
Patients penta-réfractaires*** (%)	8 (18)	2 (11)	4 (20)	2 (21)
Patients réfractaires à l'anticorps monoclonal anti-CD38 (%)	43 (96)	17 (94)	19 (95)	7 (100)
Patients réfractaires au lénalidomide (%)	43 (96)	18 (100)	18 (90)	7 (100)
Patients réfractaires au pomalidomide (%)	34 (76)	11 (61)	17 (85)	6 (86)
Patients réfractaires au carfilzomib (%)	28 (62)	12 (67)	11 (55)	5 (71)
Type de lignes ultérieures (%)				
Alkylants *	4 (9)	2 (11)	1 (5)	1 (14)
IP	6 (13)	2 (11)	3 (15)	1 (14)
IMiDs	4 (9)	1 (6)	2 (10)	1 (14)
BispAb anti-GPRC5D	7 (16)	6 (33)	1 (5)	0 (0)
Anti-BCMA §	2 (4)	2 (11)	0 (0)	0 (0)
Vénétoclax	2 (4)	0 (0)	1 (5)	1 (14)
Autres £	5 (11)	1 (6)	3 (15)	1 (14)
Aucun	15 (33)	4 (22)	9 (45)	2 (29)
Médiane de la SSP (IC à 95 %), en mois	4,37 (2,04 - 12,5)	5,52 (4,24 - NA)	2,14 (1,68 - NA)	2,04 (1,08 - NA)
SG médiane (IC 95 %), en mois	6,28 (3,88 - 14,4)	8,05 (5,16 - NA)	3,88 (2,53 - NA)	3,81 (0,00 - NA)

§ Les anti-BCMA comprennent le belantamab (n=1) et le bispAb anti-BCMA (teclistamab) (n=1).

£ Autres, notamment selinexor, panobinostat, lemparlimab et anticorps monoclonal anti-CD38.

Aucun inclut : pas de traitement en raison d'un décès dû à une autre cause que la progression (n=5) ou les meilleurs soins de support disponibles (n=10), ce qui correspond à des soins palliatifs exclusifs sans traitement compassionnel.

° Caractéristiques cytogénétiques de haut risque, définies comme une amplification 1q21, une délétion 1p32, une délétion 17p ou une mutation TP53, une translocation (4;14).

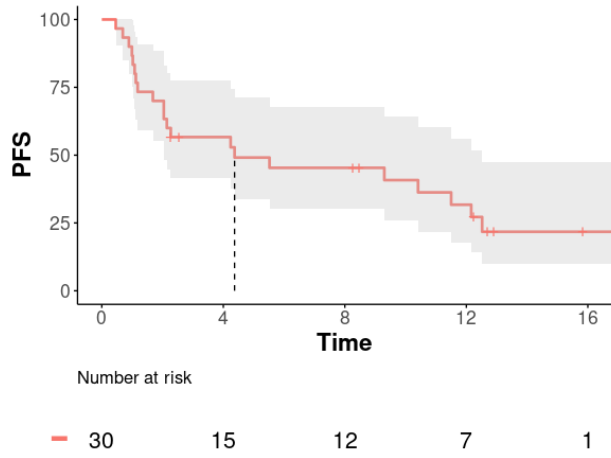
* Tout traitement avec des agents alkylants intraveineux ou oraux (c'est-à-dire cyclophosphamide, bendamustine).

** Défini comme réfractaire à ≥ 1 médicament immunomodulateur, ≥ 1 inhibiteur du protéasome et ≥ 1 mAb anti-CD38.

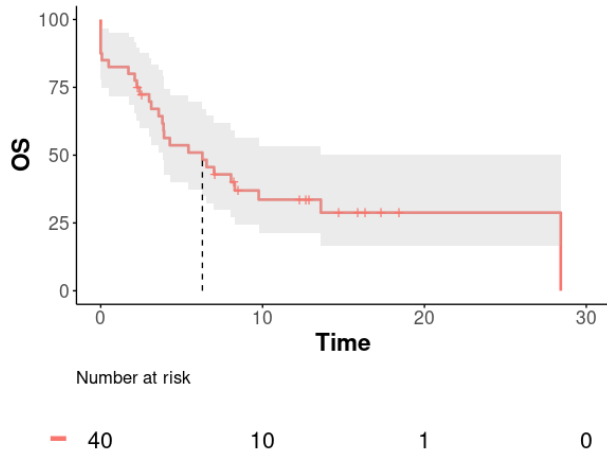
*** Défini comme réfractaire à ≥ 2 IMiDs, ≥ 2 IP, ≥ 1 mAb anti-CD38 et ≥ 1 anti-BCMA.

Les médianes de la SSP et de la SG après échec du traitement anti-BCMA étaient respectivement de 4,37 mois (IC 95 % = 2,04-12,5) et de 6,28 mois (IC 95 % = 3,88-14,4) (Figure 22-A et 22-B). Les décès étaient dus à une maladie évolutive chez 24 patients; 5 décès d'origine infectieuse et 2 événements cardiovasculaires ont été enregistrés. La SSP médiane après l'échec d'un ADC, d'un BispAb ou de CAR-T cells était respectivement de 2 mois (IC95%=1,08-NA), 2,1 mois (IC95%=1,68-NA) et 5,5 mois (IC95%=4,24-NA). La SG médiane après échec d'un ADC, d'un BispAb ou de CAR-T cells était respectivement de 3,8 mois (IC95%=0-NA), 3,9 mois (IC95%=2,53-NA), 8,1 mois (IC95%=5,16-NA). La SSP médiane des patients recevant le BispAb anti-GPRC5D comme SLT n'a pas été atteinte (95%CI=4,37-NA) contre 2,14 mois (95%CI=1,18-12,16) pour les autres patients (p=0,024) (Figure 22-C).

A



B



C

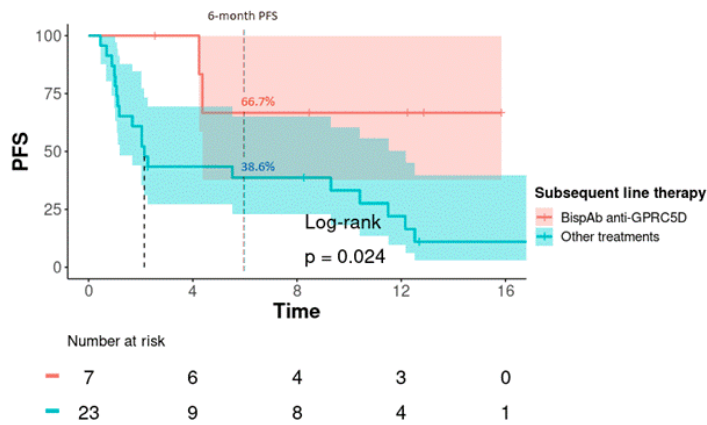


Figure 21 A : Courbe de PFS des lignes ultérieures après échec des anti-BCMA (n=30) B : Courbe de OS à partir de la première ligne de traitement post échec des anti-BCMA (n=40) C : Différence de PFS entre le BispAb anti-GPRC5D et les autres lignes de traitement après échec de l'anti-BCMA

III.1.4 Discussion

Dans la présente étude, nous avons rapporté la SSP médiane des patients avec un MMRR quadruple-exposés qui progressaient après anti-BCMA. Leur SSP reste extrêmement faible et égalise la SG à moins de 2 mois près, ce qui laisse peu de place à un traitement de recours ultérieur. Même si peu de données existent sur l'issue des patients en rechute après anti-BCMA, notre SSP médiane était similaire à celles rapportées allant de 2.2 à 4,5 mois selon les études(26-28). Ainsi, par exemple, dans l'étude de Van Oekelen, sur les 79 patients traités dont 83,5% étaient triple-réfractaires et 38% penta-réfractaires, la SSP médiane après échec de CAR-T cells anti BCMA était de 3,5 mois. Une SSP plus élevée a été notée dans une étude portant sur 68 patients de l'essai KarMMA I, où la SSP après échec de l'ide-cel était de 7,5 mois(96).

Cependant, dans notre étude, la SG était clairement plus courte (6,3 mois) que dans l'étude de Van Oekelen (11,9 mois) ou dans celle de Rodriguez-Otero (17,9 mois). Différentes raisons peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, notre étude inclut des patients qui rechutent non seulement après des CAR-T cells anti-BCMA, mais aussi après un ADC anti-BCMA ou un BispAb. De plus, nos types de traitements ultérieurs après les anti-BCMA étaient très disparates et 10/40 des patients analysés pour la SG n'ont reçu que des soins de supports et/ou il n'a pas été possible de recourir à un véritable traitement. Cette proportion élevée de patients inéligibles pour la SSP après échec des anti-BCMA illustre la sévérité des malades de notre cohorte. En outre, 5 patients sont décédés d'infections, ce qui illustre le risque infectieux non négligeable déjà bien documenté des thérapies anti-BCMA, qui a ici eu un impact sur l'éligibilité à la SSP et éventuellement sur l'efficacité des lignes ultérieures(30-32).

A la lumière de cette étude, il n'est pas possible d'affirmer que le retraitement avec une thérapie anti-BCMA après l'échec d'un premier anti-BCMA vaut la peine ou pas. En effet, seuls deux cas ont été retraités avec un anti-BCMA et l'étaient après échec de CAR-T cells dans les deux cas. En

fait, l'exposition antérieure à un anti-BCMA était un critère d'exclusion dans la majorité des essais cliniques des anti-BCMA. Ces deux patients ont des SSP très différentes : le premier a eu une SSP de 1,9 mois avec le belantamab (ADC) et le second de 12 mois avec le BispAb anti-BCMA. Cependant, il a été démontré que le retraitement anti-BCMA semble ne pas avoir d'impact sur la survie des patients(96) et peut parfois l'améliorer(100) même si la suppression du BCMA a été démontrée comme un mécanisme d'échappement(101).

De manière prometteuse, les sept patients traités par BispAb anti-GPRC5D post anti BCMA semblent avoir une SSP plus longue que les autres (non atteinte contre 2,3 mois, $p=0.024$). Ce résultat doit être considéré avec prudence car il s'agit d'une étude rétrospective et il y a très peu de patients. De plus, ceux traités par BispAb anti-GPRC5D sont probablement moins sévères car ils ont dû être éligibles aux essais cliniques, étant donné que ce BispAb n'était disponible que dans ce cadre. Ainsi, pour la plupart, ils devaient être capables de supporter une période de « wash-out » s'ils avaient déjà reçu des BispAbs. En revanche, nos résultats semblent cohérents avec les résultats récents de l'étude de phase 2 MonumentAL-1 démontrant l'efficacité du talquetamab pour les patients en rechute après immunothérapies T médiée (recevant du belantamab, des BispAb ou des CAR-T cells)(102). Dans cette sous-cohorte, les patients étaient triple-réfractaires et penta-réfractaires pour 84,3 % et 41,2 % d'entre eux respectivement. Le TRG était de 65%, la SSP médiane était de 5,1 mois et la SG médiane n'a pas été atteinte à 12 mois(102).

Parmi les autres thérapies engageant les cellules T, le cevostamab qui cible le Fc receptor homolog 5 ou FcRH5 semble donner des résultats préliminaires prometteurs chez les patients ayant déjà reçu des anti-BCMA (ADC ou CAR-T cells)(103). Des études récentes ont également suggéré l'efficacité de nouveaux médicaments en post-BCMA tels que l'iberdomide(28), le mezigdomide(104) ou le modakafusp-alpha(105).

Notre étude présente plusieurs limites : son caractère rétrospectif et monocentrique, le faible nombre de patients (seulement 30 patients évaluables pour la SSP) et l'hétérogénéité des thérapies anti-BCMA. Mais elle a le mérite d'être une étude de vie réelle, aucun traitement à ce jour en cas d'échec des anti-BCMA n'étant actuellement standardisé.

En conclusion, nous avons pu démontrer que l'échec des anti-BCMA dans le MM chez des patients quadruple exposés est casi fatal. Le développement de nouvelles thérapeutiques est nécessaire. L'immunothérapie à médiation T, telle que les anti-GPRC5D, semble être une option prometteuse.

Elle devrait être confirmée sur des séries plus importantes de patients, de préférence dans le cadre d'études comparatives prospectives. Les traitements efficaces pour les sujets en rechute après anti-BCMA devront également être personnalisés compte tenu de l'altération de l'état fonctionnel des T et de la cytopénie après anti-BCMA, en particulier en post CART. Ainsi, certaines approches récentes basées sur le « single-cell » tentent de mieux comprendre les mutations tumorales et analysent le microenvironnement afin de trouver de nouvelles cibles potentielles et personnalisées pour obtenir de meilleures survies en post anti-BCMA(106).

III.2- Une immunité mise à mal

III.2.1. Des évènements infectieux à ne pas négliger

Comme nous l'avons vu dans notre étude rétrospective, 5 patients sont décédés d'infections, ce qui illustre le risque infectieux non négligeable déjà bien documenté des anti-BCMA. Ceux-ci impactent l'éligibilité aux lignes ultérieures et éventuellement leur efficacité(30-32). En outre, de nombreux patients n'y ont pas été inclus parce que telle ou telle infection leur a donné une telle mauvaise SG leur empêchant même de progresser.

Ainsi, une incidence plus élevée d'infections avec les anti-BCMA a été constatée. Même si de nombreux essais cliniques ont été menés pendant la période COVID(107), de nombreux décès ont été des conséquences d'infections. Des infections opportunistes à *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, des infections fongiques à candida, à aspergillus, ou des réactivations virales au cytomégalovirus, à l'herpès simplex virus, à l'herpès zoster virus, au BK virus ou à l'hépatite B ont été rapportées dans les essais(10,58,63,108–111). Dans MajesTEC-1, 80 % des patients ont été infectés, dont 55,2 % des infections rapportées étaient de grade 3-4 et 12,7 % de grade 5(58). Dans MagnetisMM-3, étude plus récente que MajesTEC-1, avec un suivi plus court (1 an contre 2 ans), les infections représentaient 69,9 % des patients, avec 39,8 % de grade 3-4 et 6,5% de grade 5(108). Cette différence est probablement due au fait que le suivi rapporté était plus court. Mais le caractère plus récent de cette étude pourrait aussi illustrer un meilleur apprentissage du management des infections appris de celles passées.

En analysant de manière plus approfondie, il est établi que les infections diminuent avec le temps; lorsque les doses sont espacées, le taux d'infection diminue. Ceci est en effet vérifié par le fait qu'un taux plus élevé d'infections et de plus grande gravité est observé en cas de BispAb versus CAR-T cells anti-BCMA, ceci lié à la nature ininterrompue du traitement, qui entraînerait une lymphopénie B et une hypogammaglobulinémie plus persistantes(98). Dans le cas de MagnetisMM-3, lorsque les doses étaient espacées de 15 jours, le taux d'infection diminuait de 10 %(108). Ainsi, la commission européenne a approuvé la diminution de fréquence d'administration du teclistamab à 1 fois tous les 15 jours après obtention d'une réponse complète (RC) pendant une durée minimale de six mois(112).

Ces infections sont principalement dues à une hypogammaglobulinémie très profonde, car l'anti-BCMA cible également les plasmocytes normaux. Sa présence est d'ailleurs plus accrue à la surface des plasmocytes sains comparé au GPRC5D(113,114). Ce qui expliquerait pourquoi cette analyse poolée a montré que les BispAbs non anti-BCMA (comprenant des BispAbs antiGPRC5D et anti-FcRH5) sont associés à des infections de grade 3/4 plus faibles que ceux ciblant le BCMA(99).

L'hypogammaglobulinémie représentait 3/4 des patients dans MajesTEC-1 et 39% des patients avaient reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en prophylaxie primaire(110). Dans le cas de MagnetisMM-3, tous les patients présentaient déjà une hypogammaglobulinémie à l'inclusion et 43,1% des patients avaient reçu des IgIV en prophylaxie primaire(108).

Ajouter à l'hypogammaglobulinémie, l'exposition cumulative élevée aux médicaments immunosuppresseurs au cours des lignes de traitements précédentes, l'apparition de cytopénies prolongés (notamment la neutropénie) et le développement d'un épuisement des lymphocytes T rendent les patients sous anti-BCMA plus susceptibles aux infections(75,115). Aussi, un syndrome de libération de cytokines (CRS) grave accompagné de libération massive de cytokines peut provoquer une forme de paralysie immunitaire qui prédispose encore plus les patients aux infections(116). En cas d'administration de tocilizumab, de siltuximab, d'anakinra et/ou de stéroïdes à haute dose pour syndromes de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), le risque fongique devient plus présent(117).

Pour contrer au mieux ces infections, les recommandations de l' Intergroupe francophone du myélome (IFM) suggèrent(118) :

- la mise à jour des vaccinations même si l'efficacité ne s'avère pas optimal (119)
- l'utilisation de prophylaxies médicamenteuses (cotrimoxazole, valaciclovir, oracilline)
- la supplémentation en IgIV en prophylaxie primaire en cas d'hypogammaglobulinémie < 4g/L et/ou d'infections récurrentes
- la surveillance virale (PCR CMV, EBV, HHV6) et fongique (candida, aspergillus) en cas de fièvre survenant sous traitement en plus des explorations bactériennes habituelles.

Récemment, les recommandations de l'IMWG proposent en plus une éventuelle prophylaxie fongique(115) s'accordant là aussi avec les recommandations européennes de l'European Myeloma

Network(13). Le prise de lévofloxacine pour prévenir les infections bactériennes est controversée(120) mais pourrait être aussi bénéfique(121).

III.2.2. Des effets indésirables immunomédiés (immune-related adverse events - irAE): un concept possible

Dans les études concernant les anti-BCMA, les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents, autres qu'infectieux, étaient le syndrome de libération de cytokines (CRS), les toxicités hématologiques et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)(122,123). Les événements dysimmunitaires n'ont pas été observés ni classés comme tels, mais ils constituaient des critères d'exclusion protocolaires(124). Les effets indésirables liés au système immunitaire (irAE) sont bien décrits en cas de traitements par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire tels que les anti-PD1 ou les anti-CTLA-4(125–127). Ce type d'effets indésirables peut affecter différents organes, tels que les systèmes gastro-intestinal, endocrinologique, cutané ou rhumatologique(128). L'explication de ces effets indésirables sous inhibiteurs des points de contrôle immunitaires semble évident au vu de l'activation des cellules T qui en découle(129). Ainsi, à travers deux cas cliniques, nous rapportons ici comment la dysimmunité peut être induite par des thérapeutiques anti-BCMA engageant les cellules T. Nos cas concernent exclusivement des bispécifiques.

III.2.2.A. Rapport de deux cas cliniques

III.2.2.A.a. Un cas de vascularite induite

Nous avons suivi et traité une femme de 77 ans sans antécédents médicaux significatifs pour un myélome multiple de type IgG Kappa. Sa neuvième ligne de traitement consistait en un BispAb CD3xBCMA. Elle était en rémission complète stringente au treizième cycle. Un CRS de grade 1 a été noté au 1er cycle, résolutif. Peu après la RCs, le patient a présenté une oligoarthritis récidivante. Il y avait de manière concomitante un syndrome inflammatoire biologique. Les hémocultures se sont positivées à deux reprises pour *Neisseria cinerea*, et bien que l'échocardiographie n'ait montré aucun signe d'endocardite infectieuse, elle a été traitée par ceftriaxone (2g/j) pendant 14 jours et l'oligoarthritis s'est résolue (figure 23).

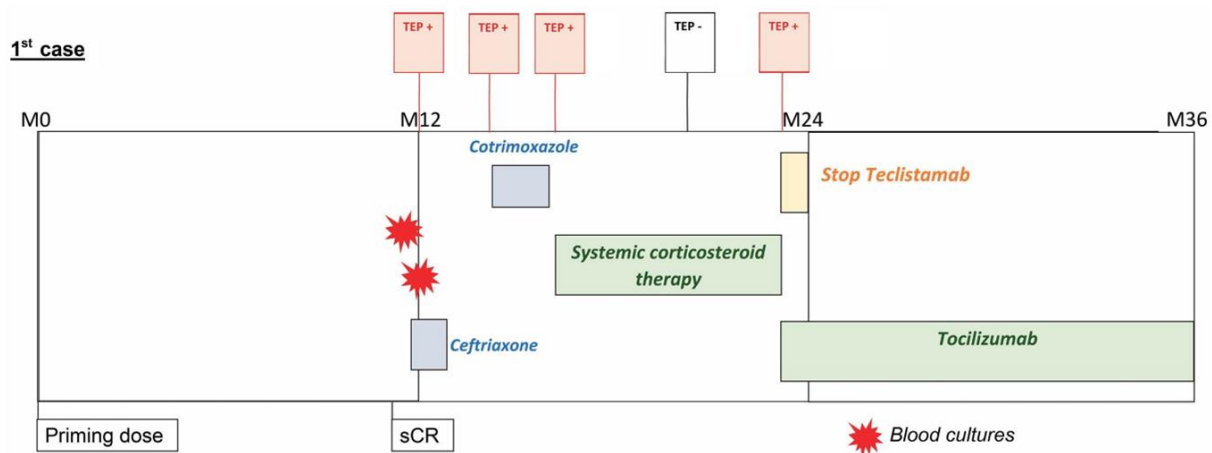


Figure 22 Chronologie clinique, radiologique et thérapeutique du 1er cas. M: month

La TEP-TDM réalisée pour l'extension de la maladie a montré un hypermétabolisme pariétal de grade III (grade le plus élevé) au niveau de l'aorte thoracique, du tronc artériel brachio-céphalique, de l'artère sous-clavière droite et de l'artère iliaque commune gauche (figure 24). À l'examen, aucune manifestation céphalique, visuelle, mandibulaire ou rhizomélique et aucune douleur thoracique, dorsale, abdominale ou lombaire d'allure inflammatoire n'ont été observées. Les pouls temporaux et périphériques étaient perçus sans souffle vasculaire. A l'exception d'un syndrome inflammatoire modéré avec une CRP à 8 mg/l, les résultats sanguins étaient normaux. Les hémocultures et les sérologies infectieuses étaient négatives. Les examens étiologiques systématiques à la recherche d'une vascularite inflammatoire sont revenus négatifs. La biopsie de l'artère temporale n'a pas mis en évidence de maladie de Horton. L'échographie-doppler des artères encéphaliques et temporales a montré une hyperplasie diffuse importante de l'*intima*, à l'origine de l'artère sous-clavière droite. Un aspect inflammatoire segmentaire du tronc de l'artère temporale gauche avec signe du halo a également été noté. Compte tenu du contexte d'immunodépression sévère et d'infection récente, cette artérite a été présumée d'origine infectieuse, expliquant le traitement par ceftriaxone. Aucune amélioration des résultats de la TEP-TDM à 8 semaines du diagnostic de l'artérite n'a été constatée. Il a été décidé d'instaurer un traitement de deuxième intention à base de cotrimoxazole pendant 8 semaines. Le patient a eu un nouveau TEP-TDM après 2 mois, sans amélioration (PETVasc global 27/48). *Le PETVasc est un score dont le maximum est de 48.* Une corticothérapie systémique à la dose de 0,7 mg/kg/jour avec schéma de décroissance sur 12 mois a été introduite (figure 23). Plusieurs TEP-TDM ont montré une nette diminution de l'hyperfixation segmentaire de la paroi des vaisseaux de gros et moyen calibre (TEPVasc global

23/48) (figure 24). La TEP-TDM de fin de traitement, réalisée juste après l'arrêt des corticoïdes, a montré une rechute iconographique. Compte tenu de la suspicion de vascularite induite par le teclistamab, les médecins internistes ont introduit du tocilizumab en sous-cutané hebdomadaire tout en maintenant la corticothérapie. Le teclistamab a été arrêté au cours du premier mois de tocilizumab.

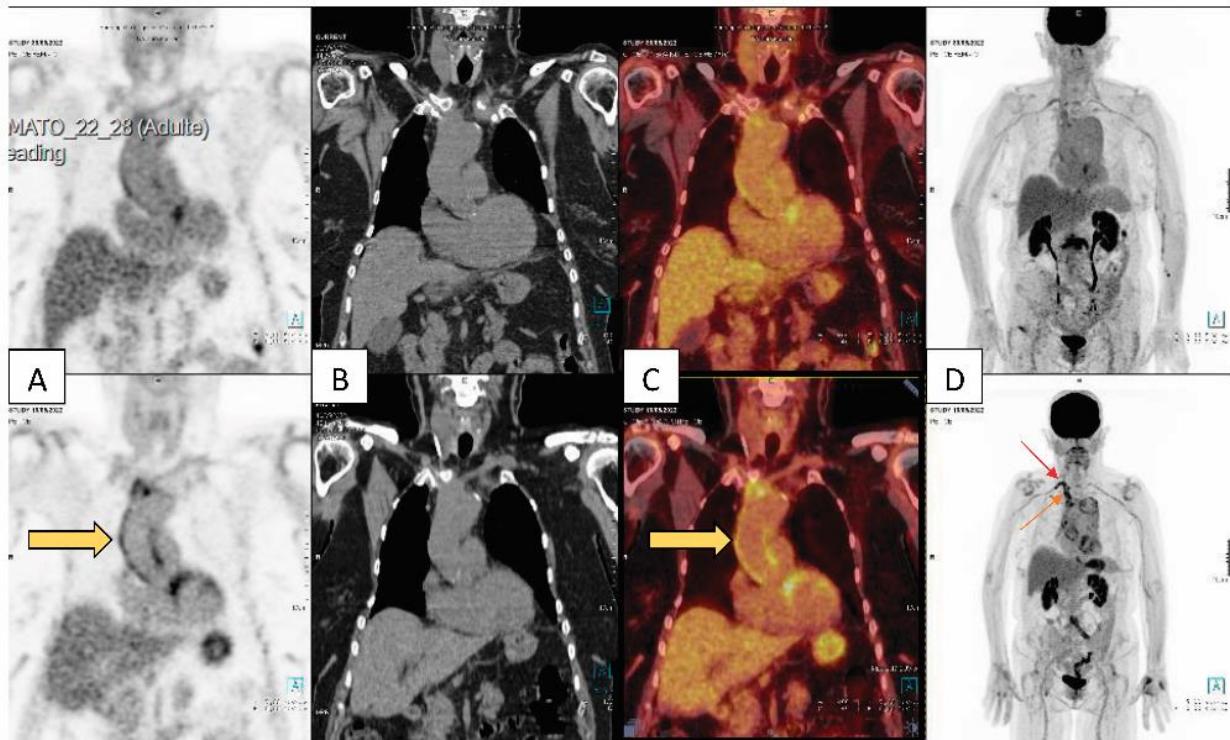


Figure 23 Régression de l'hypermétabolisme vasculaire avant (en bas) et après (en haut) 4 mois de corticothérapie.

A : TEP, B : TDM, C : TEP + TDM, D : coupes coronales TEP corps entier

⇒ hypermétabolisme pariétal linéaire de l'aorte thoracique ascendante, ▲ : hypermétabolisme de l'artère sous-clavière droite, ▲ : hypermétabolisme du tronc brachio-céphalique droit.

III.2.2.A.b. Un cas d'arthrite inflammatoire séronégative

L'autre cas clinique concerne une femme de 66 ans ayant comme antécédent notable un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) réfractaire aux corticoïdes (splénectomie en 1995). On lui a diagnostiqué un myélome multiple symptomatique à sa 5ème ligne. Après le 1er cycle de

teclistamab, un CRS de grade 1 avec aggravation du PTI (résolu avec des IgIV) a été observé. Au début du 11^{ème} cycle, la patiente a présenté une polyarthrite avec gonflement des articulations interphalangiennes distales (IPD) et proximales (IPP) des 3^{ème} et 2^{ème} doigts de la main gauche, ainsi que de l'articulation carpométacarpienne (MCP) du 2^{ème} doigt de la main gauche. Des douleurs du genou et de la hanche gauches, avec déverrouillage matinale, ont également été notifiées. Au début du 12^{ème} cycle, les polyarthralgies de rythme inflammatoire étaient toujours présentes, avec gonflement des chevilles cette fois-ci. Aucun antécédent familial de rhumatisme inflammatoire, aucune uvéite, aucune dactylite, aucune anomalie du transit n'ont été rapportés. Les analyses biologiques étaient normales pour l'acide urique. Le bilan immunitaire est revenu négatif (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes et anti-CCP) ainsi que les recherches infectieuses (hémoculture, PCR hépatites). A la radiographie, il existait des érosions suspectées d'être consécutives de l'inflammation sans argument pour une chondrocalcinose ou une arthrose. A l'échographie (figure 25), il y avait une synovite de grade II des poignets et des IPP. De plus, il y avait une ténosynovite des extenseurs communs des doigts, une synovite crurale bilatérale et une ténosynovite fibulaire des chevilles.

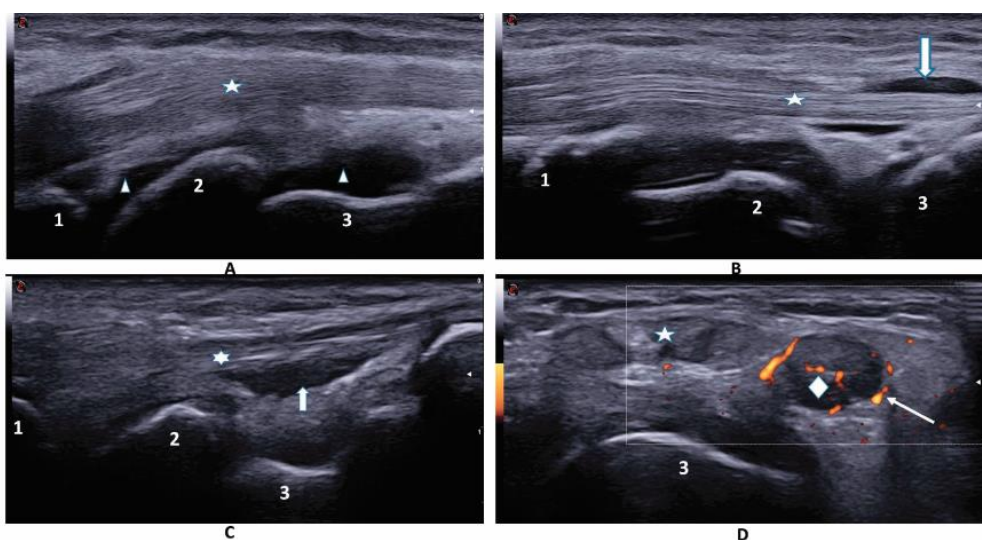


Figure 24 Échographie de la main droite montrant une synovite/ténosynovite active.

- A. Synovite radiocarpienne droite, coupe longitudinale (mode B)
- B. Ténosynovite droite, *extensor digitorum communis* (mode B)
- C. Ténosynovite droite, *flexor digitorum communis* (mode B)
- D. Ténosynovite droite, *extensor digitorum brevis* et *extensor digitorum longus* avec hyperémie doppler

1 : Radius, 2 : Lunatum, 3 : Capitatam, ☆ : Extensor digitorum communis, ☆ : flexor digitorum communis, ◇ : extensor digitorum brevis et extensor digitorum longus, △ : synovite radial et médial du carpe, ↑ : épanchement autour des gaines tendineuses

⇨ : Vascularisation par Doppler.

La patiente s'est progressivement rétablie sous corticothérapie à raison de 10 mg par jour avec une diminution progressive. Dès la première décroissance, une régression complète du déverrouillage matinale dans les membres inférieurs a été observée, suivie par la disparition des symptômes de synovite des mains et des poignets. Le teclistamab a été arrêté pendant 3 mois (figure 26).

2nd case

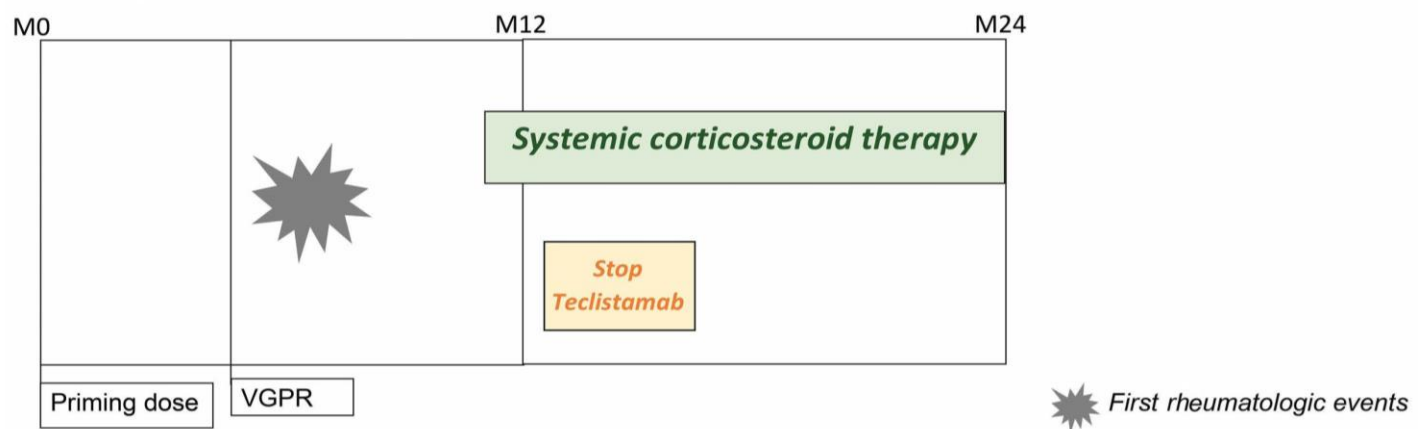


Figure 25 Chronologie clinique, radiologique et thérapeutique du 2ème cas. M: month

III.2.2.B. Pistes de conceptualisation

III.2.2.B.a. La cible BCMA à l'origine de la dysimmunité

Ces deux cas illustrent deux irAE présumés dus au BispAb anti-BCMA, ici le teclistamab. En réalité, dans le premier cas, il semble particulièrement difficile de déterminer s'il s'agit d'une vascularite inflammatoire post infectieuse ou potentiellement induite par le BispAb. Cependant, le germe en cause ici, qui endommage généralement directement les parois des petits vaisseaux, devrait avoir été contrôlé par une antibiothérapie prolongée et il est donc peu probable qu'il soit à l'origine d'une vascularite persistante(130). Relier ces événements à l'exposition au médicament peut être contre-intuitif car la plupart des effets indésirables liés au BispAb se situent du côté de l'immunosuppression. En effet, il peut sembler paradoxal qu'un anticorps ciblant le BCMA puisse induire des réactions auto-immunes alors que certains médicaments ciblant son récepteur/ligand

soluble (BAFF) sont utilisés pour traiter les maladies auto-immunes comme le belimumab par exemple(131). Cette situation ambiguë a été largement décrite sous anti-TNF alpha dans la genèse du lupus(132). Un raisonnement biologique peut éclairer ce déroulement paradoxal. Comme rappelé dans la première partie, le BCMA est un récepteur transmembranaire naturellement exprimé sur les plasmocytes et constamment exprimé à des niveaux élevés sur les plasmocytes malins. Le BCMA se lie à BAFF, une cytokine exprimée par les cellules de la lignée B, et entraîne l'activation de kinases (MAPK8/JNK) par la transcription NFκB qui stimule les plasmocytes pour maintenir l'immunité humorale. Le BAFF est nécessaire à l'homéostasie normale des cellules B, mais il favorise également la survie des cellules B malignes. Le BCMA peut également se lier à une protéine apparentée, APRIL, impliquée dans le développement des cellules B et la réponse auto-immune. Les interactions complexes entre BCMA et ses ligands BAFF et APRIL expliquent l'implication de BCMA dans le maintien des plasmocytes, mais aussi dans plusieurs cancers, maladies auto-immunes et infectieuses(133). Cet effet pourrait s'expliquer par l'augmentation des niveaux de ligands du BCMA en même temps que l'inhibition de son récepteur *via* les bispécifiques dans le myélome multiple (CD3xBCMA). Ainsi, l'absence de BCMA chez les souris a exacerbé les maladies dysimmunitaires(134). Différentes études ont montré que les niveaux sériques de BAFF étaient associés à une activité majeure des maladies dysimmunitaires(135). Lorsque le BCMA est occupé de manière allostérique, d'autres ligands de BCMA peuvent proportionnellement être augmentés et se lier à leurs autres cibles (BAFF-R et APRIL-R). Ceci expliquerait pourquoi certains traitements des maladies auto-immunes (telles que le lupus ou la vascularite(136)), comme l'atacept(137) ont pour cibles à la fois BAFF et APRIL-R, ou comme le tabalumab(138) qui cible également BAFF et BCMA.

La deuxième hypothèse pour le développement de l'auto-immunité post-BCMA pourrait être expliquée par l'expansion des cellules T auxiliaires folliculaires. En effet, l'expansion incontrôlée des cellules T auxiliaires folliculaires (TFH) active les cellules B autoréactives responsables de la production des anticorps induisant l'auto-immunité. Les cellules TFH expriment les récepteurs BCMA et BR3 et s'accumulent dans la rate en l'absence de BCMA. La carence en BCMA dans les cellules T peut favoriser l'expansion des cellules TFH, la production d'auto-anticorps et la production d'IFNγ par les cellules TFH par l'intermédiaire de BR3(139). Dans une étude expérimentale(139) le blocage de BAFF ou d'IFNγ *in vivo* a réduit l'accumulation de cellules TFH et amélioré l'auto-immunité chez les animaux déficients en BCMA, mais pas chez ceux déficients

en BR3. La BCMA agit intrinsèquement sur les cellules T pour limiter le nombre de TFH autoréactifs et régule ainsi les réponses des cellules B autoréactives(140).

Tableau 3 Effets de l'absence de BAFF ou de BCMA dans un modèle de lupus murin (adaptée de Jackson SW, et al. 2019(141)).

Déficiência	Souche de souris	Résultats
BAFF	NZM2328	Carence en auto-anticorps
BCMA	Nba2.Yaa	Augmentation des auto-anticorps et exacerbation de la maladie
	NZM2328	Augmentation de la taille de la rate Pas d'effet sur les auto-anticorps, les plasmocytes ou la mortalité

Des agents bloquant les BAFF pourraient être évalués pour réduire les réactions auto-immunes liées aux anti-BCMA.

III.2.2.B.b. Les cellules T stimulées à l'origine de la dysimmunité

Par ailleurs, le fait qu'il n'y a pas eu de cas rapportés de dysimmunité avec d'autres anti-BCMA comme les ADC ou les CAR-T cells pourrait faire envisager l'augmentation de la réponse des cellules T non spécifiques ou la réactivation des T « exhausted »(142) comme étiologies possibles à cette dysimmunité induite. Contre cette hypothèse, aucun événement dysimmunitaire n'a été rapporté lors de l'utilisation d'autres BispAb (ciblant GPRC5D ou FcRH5). Ainsi, l'incidence et la physiopathologie de ces complications dysimmunitaires devront être explorées dans le cadre d'études prospectives portant sur un plus grand nombre de patients et un suivi plus long.

IV- Conclusion

Les anti-BCMA ont une place privilégiée dans le traitement du myélome multiple et aujourd'hui redessinent la séquence temporelle des thérapeutiques actuelles. L'enjeu est de connaître les combinaisons efficaces et potentialisatrices. Utiliser à bon escient ces molécules à un certain temps donné pourrait permettre d'obtenir de meilleurs gains de survie. Malgré ces nouvelles approches, l'enjeu de la guérison du myélome multiple semble encore loin. Post anti-BCMA, les thérapeutiques utilisées ne sont pas encore standardisées. Malgré leur diversité, elles semblent rapidement conduire à l'échec. Cependant parmi ces lignes ultérieures, les thérapeutiques immuno-médiées semblent être les plus prometteuses. Une classe se démarque : celle ciblant le GPRC5D. De nouvelles études prospectives sont attendues à cet effet. Les anti-BCMA sont par leur mécanisme associé à une dysrégulation de l'immunité, qui est nécessaire et bénéfique à leur effet anti-plasmocytaire. En revanche, celle-ci peut altérer la survie de ces patients par le biais d'infections opportunistes parfois sévères. D'autres manifestations dysimmunitaires semblent transparaître en routine clinique. Leur physiopathologie est à aborder avec parcimonie et nécessiterait des études supplémentaires.

Références

1. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1207-19.
2. Dima D, Ullah F, Mazzoni S, Williams L, Faiman B, Kurkowski A, et al. Management of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma in the Era of Advanced Therapies: Evidence-Based Recommendations for Routine Clinical Practice. *Cancers*. 5 avr 2023;15(7):2160.
3. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2013;19(8):2048-60.
4. Van De Wyngaert Z. Les anti-BCMA dans la prise en charge du myélome multiple réfractaire: *Hématologie*. 1 mars 2023;29(2):107-20.
5. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J*. 29 avr 2021;11(4):84.
6. Sengsayadeth S, Savani BN, Oluwole O, Dholaria B. Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. *EJHaem*. janv 2022;3(Suppl 1):6-10.
7. Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: A journey in progress. *Front Oncol*. 2022;12:1032775.
8. Mateos MV, Bahlis NJ, Costa LJ, Perrot A, Pei L, Rubin ML, et al. MajesTEC-3: Randomized, phase 3 study of teclistamab plus daratumumab versus investigator's choice of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone or daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1 juin 2022;40(16_suppl):TPS8072-TPS8072.
9. Dhakal B, Yong K, Harrison SJ, Mateos MV, Moreau P, Van De Donk NWCJ, et al. First phase 3 results from CARTITUDE-4: Cilta-cel versus standard of care (PvD or DPd) in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 10 juin 2023;41(17_suppl):LBA106-LBA106.
10. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 16 mars 2023;388(11):1002-14.
11. SEER [Internet]. [cité 25 août 2023]. Myeloma - Cancer Stat Facts. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
12. Dima D, Jiang D, Singh DJ, Hasipek M, Shah HS, Ullah F, et al. Multiple Myeloma Therapy: Emerging Trends and Challenges. *Cancers*. janv 2022;14(17):4082.
13. Ludwig H, Terpos E, Van De Donk N, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and

CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol.* juin 2023;24(6):e255-69.

14. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* janv 2022;72(1):7-33.
15. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 1 mars 2008;111(5):2516-20.
16. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* mai 2022;36(5):1371-6.
17. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* sept 2019;33(9):2266-75.
18. Ma T, Shi J, Liu H. Chimeric antigen receptor T cell targeting B cell maturation antigen immunotherapy is promising for multiple myeloma. *Ann Hematol.* avr 2019;98(4):813-22.
19. Lee L, Draper B, Chaplin N, Philip B, Chin M, Galas-Filipowicz D, et al. An APRIL-based chimeric antigen receptor for dual targeting of BCMA and TACI in multiple myeloma. *Blood.* 15 févr 2018;131(7):746-58.
20. Xu S, Lam KP. B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses. *Mol Cell Biol.* juin 2001;21(12):4067-74.
21. Mackay F, Ambrose C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(3-4):311-24.
22. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:1821.
23. Ryan MC, Hering M, Peckham D, McDonagh CF, Brown L, Kim KM, et al. Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells. *Mol Cancer Ther.* nov 2007;6(11):3009-18.
24. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med.* 5 janv 2004;199(1):91-8.
25. Bae J, Samur M, Richardson P, Munshi NC, Anderson KC. Selective targeting of multiple myeloma by B cell maturation antigen (BCMA)-specific central memory CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes: immunotherapeutic application in vaccination and adoptive immunotherapy. *Leukemia.* sept 2019;33(9):2208-26.

26. Ng LG, Sutherland APR, Newton R, Qian F, Cachero TG, Scott ML, et al. B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juill 2004;173(2):807-17.
27. Gravestain LA, Borst J. Tumor necrosis factor receptor family members in the immune system. *Semin Immunol*. déc 1998;10(6):423-34.
28. Lonial S, Abdallah AO, Anwer F, Badros AZ, Bhutani M, Khan A, et al. Iberdomide (IBER) in Combination with Dexamethasone (DEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from the Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Exposed Cohort of the CC-220-MM-001 Trial. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):4398-400.
29. Sanchez E, Li M, Kitto A, Li J, Wang CS, Kirk DT, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol*. sept 2012;158(6):727-38.
30. Ghermezi M, Li M, Vardanyan S, Harutyunyan NM, Gottlieb J, Berenson A, et al. Serum B-cell maturation antigen: a novel biomarker to predict outcomes for multiple myeloma patients. *Haematologica*. avr 2017;102(4):785-95.
31. Girgis S, Wang Lin SX, Pillarisetti K, Verona R, Vieyra D, Casneuf T, et al. Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 28 févr 2023;7(4):644-8.
32. Sanchez E, Tanenbaum EJ, Patil S, Li M, Soof CM, Vidisheva A, et al. The clinical significance of B-cell maturation antigen as a therapeutic target and biomarker. *Expert Rev Mol Diagn*. avr 2018;18(4):319-29.
33. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. avr 2020;34(4):985-1005.
34. Saxena A, Wu D. Advances in Therapeutic Fc Engineering - Modulation of IgG-Associated Effector Functions and Serum Half-life. *Front Immunol*. 2016;7:580.
35. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol Orlando Fla*. févr 2007;122(2):146-55.
36. Hosny M, Verkleij CPM, van der Schans J, Frerichs KA, Mutis T, Zweegman S, et al. Current State of the Art and Prospects of T Cell-Redirecting Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 6 oct 2021;10(19):4593.
37. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov*. sept 2021;2(5):423-33.

38. Wong SW, Bar N, Paris L, Hofmeister CC, Hansson M, Santoro A, et al. Alnuctamab (ALNUC; BMS-986349; CC-93269), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 T-Cell Engager (TCE), in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from a Phase 1 First-in-Human Clinical Study. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):400-2.
39. Madan S, Abdallah AO, Cowan AJ, Bensinger WI, Hillengass J, Leleu X, et al. An Interim Report on a Phase 1/2 Study of HPN217, a Half-Life Extended Tri-Specific T Cell Activating Construct (TriTAC ®) Targeting B Cell Maturation Antigen for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):1654.
40. Raab MS, Cohen YC, Schjesvold F, Aardalen K, Oka A, Spencer A, et al. P937: PRECLINICAL DISCOVERY AND EARLY FINDINGS FROM THE PHASE 1, DOSE-ESCALATION STUDY OF WVT078, A BCMA-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH R/R MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere*. 23 juin 2022;6(Suppl):827-8.
41. D'Souza A, Shah N, Rodriguez C, Voorhees PM, Weisel K, Bueno OF, et al. A Phase I First-in-Human Study of ABBV-383, a B-Cell Maturation Antigen × CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2022;40(31):3576-86.
42. Inc MG. EARLY, DEEP, AND DURABLE RESPONSES, AND LOW RATES OF CRS WITH... by Prof Dr Sundar Jagannath [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357053/sundar.jagannath.early.deep.and.durable.responses.and.low.rates.of.crs.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ds189>
43. Labrijn AF, Meesters JI, de Goeij BECG, van den Bremer ETJ, Neijssen J, van Kampen MD, et al. Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 mars 2013;110(13):5145-50.
44. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv*. 22 sept 2020;4(18):4538-49.
45. Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schürch CM. Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. *Front Immunol*. 24 avr 2020;11:501.
46. Chabannon C, Bonini C. Structure of and Signalling Through Chimeric Antigen Receptor. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, éditeurs. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584184/>
47. Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, Horton HM, Latimer HJ, Seidel SL, et al. Effective Targeting of Multiple B-Cell Maturation Antigen-Expressing Hematological Malignancies by Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Hum Gene Ther*. mai 2018;29(5):585-601.

48. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* avr 2013;3(4):388-98.
49. Anderson LD. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CAR T-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol Lond Engl.* janv 2022;18(3):277-89.
50. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, Nisar S, Merhi M, Hashem S, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med.* 7 juill 2023;21(1):449.
51. Dreuillet C, Courcault E. PANORAMA DES CAR-T CELLS EN FRANCE: ASPECTS CLINIQUES, TECHNIQUE-REGLEMENTAIRES ET ACTIONS DE L'INCA DANS LE PROJET EUROPÉEN T2EVOLVE.
52. D'Agostino M, Raje N. Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better? *Leukemia.* janv 2020;34(1):21-34.
53. Xu J, Chen LJ, Yang SS, Sun Y, Wu W, Liu YF, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 mai 2019;116(19):9543-51.
54. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood.* 14 déc 2017;130(24):2594-602.
55. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* févr 2020;21(2):207-21.
56. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 15 nov 2021;127(22):4198-212.
57. Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, et al. Dreamm-3: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Monotherapy Compared with Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):1900-1900.
58. Van De Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 1 juin 2023;41(16_suppl):8011-8011.
59. Moreau P, Usmani SZ, van de Donk NW, Garfall AL, Delforge M, Rocafiguera AO, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of teclistamab (tec) versus belantamab mafodotin (belamaf) for the treatment of patients (pts) with triple-class exposed

(TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 26 août 2023];40(16). Disponible sur: <https://lirias.kuleuven.be/3938102>

60. Bahlis NJ, Usmani SZ, Rosiñol L, Krishnan AY, Nooka AK, Oriol Rocafiguera A, et al. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of teclistamab (tec) versus selinexor-dexamethasone (sel-dex) for the treatment of patients (pts) with triple-class exposed (TCE) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. juin 2022;40(16_suppl):e20028-e20028.
61. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*. 15 août 2023;1-9.
62. Grosicki S, Crafoord J, Koh Y, White D, Mellqvist UH, Leip E, et al. MagnetisMM-5: An open-label, multicenter, randomized phase 3 study of elranatamab as monotherapy and in combination with daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. juin 2022;40(16_suppl):TPS8074-TPS8074.
63. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):705-16.
64. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16_suppl):8009-8009.
65. Ntanasis-Stathopoulos I, Malandrakis P, Fotiou D, Migkou M, Theodorakakou F, Roussou M, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Belantamab Mafodotin Monotherapy in Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 23 juill 2023;24(14):11829.
66. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Real-World Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2021;21(6):379-85.
67. Nooka AK, Weisel K, van de Donk NW, Routledge D, Otero PR, Song K, et al. Belantamab mafodotin in combination with novel agents in relapsed/refractory multiple myeloma: DREAMM-5 study design. *Future Oncol Lond Engl*. juin 2021;17(16):1987-2003.
68. [tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf](#) [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf
69. [Bulletin-46-juillet-2023.pdf](#) [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/uploads/PDF/Bulletins/Bulletin-46-juillet-2023.pdf>
70. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 août 2023]. ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411556/fr/elranatamab-pfizer-elranatamab-myelome-multiple

71. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 août 2023]. ABECMA (idécabtagène vicleucel) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple
72. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 août 2023]. CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348751/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple
73. Garfall AL, Dancy EK, Cohen AD, Hwang WT, Fraietta JA, Davis MM, et al. T-cell phenotypes associated with effective CAR T-cell therapy in postinduction vs relapsed multiple myeloma. *Blood Adv.* 8 oct 2019;3(19):2812-5.
74. Borrello I, Imus PH. BCMA CAR T cells: the winding path to success. *J Clin Invest.* 29 avr 2019;129(6):2175-7.
75. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, Vick B, Wulf J, Straub T, et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals. *Blood.* 8 sept 2022;140(10):1104-18.
76. Sperling AS, Derman BA, Nikiforow S, Im SY, Ikegawa S, Prabhala RH, et al. Updated phase I study results of PHE885, a T-Charge manufactured BCMA-directed CAR-T cell therapy, for patients (pts) with r/r multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 1 juin 2023;41(16_suppl):8004-8004.
77. Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Español-Rego M, Rodríguez-Otero P, Reguera JL, et al. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study. *Lancet Oncol.* juill 2023;S147020452300222X.
78. Mailankody S, Matous JV, Chhabra S, Liedtke M, Sidana S, Oluwole OO, et al. Allogeneic BCMA-targeting CAR T cells in relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1 UNIVERSAL trial interim results. *Nat Med.* févr 2023;29(2):422-9.
79. Feucht J, Sun J, Eyquem J, Ho YJ, Zhao Z, Leibold J, et al. Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency. *Nat Med.* janv 2019;25(1):82-8.
80. Frigault MJ, Bishop MR, Rosenblatt J, O'Donnell EK, Raje N, Cook D, et al. Phase 1 study of CART-ddBCMA for the treatment of subjects with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Adv.* 14 mars 2023;7(5):768-77.
81. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, Michel J, Steiger S, Kilian M, et al. The pre-existing T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 10 avr 2023;41(4):711-725.e6.
82. Cortes-Selva D, Casneuf T, Vishwamitra D, Stein S, Perova T, Skerget S, et al. Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with

Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Correlative Analyses from MajesTEC-1. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):241-3.

83. Rodríguez-Otero P, D'Souza A, Reece DE, van de Donk NWCJ, Chari A, Krishnan AY, et al. A novel, immunotherapy-based approach for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated phase 1b results for daratumumab in combination with teclistamab (a BCMA x CD3 bispecific antibody). *J Clin Oncol*. juin 2022;40(16_suppl):8032-8032.
84. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, Van Kessel B, Heymans MW, Holthof LC, et al. Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA×CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. *Clin Cancer Res*. 1 mai 2020;26(9):2203-15.
85. Dholaria BR, Weisel K, Mateos MV, Goldschmidt H, Martin TG, Morillo D, et al. Talquetamab (tal) + daratumumab (dara) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated TRIMM-2 results. *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16_suppl):8003-8003.
86. Paiva B, Gaffney B, Burnett K, Castiglioni P, Angelo M, Pierce DW, et al. P799: SYNERGISTIC ANTITUMOR ACTIVITY OF THE BCMA 2 + 1 T CELL ENGAGER (TCE) ALNUCTAMAB (ALNUC; BMS-986349; CC-93269) AND CELMOD AGENTS IN MULTIPLE MYELOMA (MM) PRECLINICAL MODELS. *HemaSphere*. 8 août 2023;7(Suppl):e805462a.
87. Cho SF, Lin L, Xing L, Li Y, Wen K, Yu T, et al. The immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide enhance the potency of AMG 701 in multiple myeloma preclinical models. *Blood Adv*. 8 sept 2020;4(17):4195-207.
88. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Janowski W, et al. Teclistamab in Combination with Subcutaneous Daratumumab and Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma: Results from One Cohort of MajesTEC-2, a Phase 1b, Multicohort Study. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):394-6.
89. Broijl A, San-Miguel J, Suzuki K, Krishnan A, van de Donk N, Cook G, et al. P23 EMAGINE/CARTITUDE-6: A RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF DVRD FOLLOWED BY CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL VERSUS DVRD FOLLOWED BY AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT IN TRANSPLANT-ELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA. *HemaSphere*. mai 2023;7(S2):22.
90. Cohen YC, Morillo D, Gatt ME, Sebag M, Kim K, Min CK, et al. First results from the RedirecTT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16_suppl):8002-8002.
91. Efficacy of Humanized Anti-BCMA CAR T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With and Without Extramedullary Disease - PubMed [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34421924/>

92. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):e538-548.
93. Van Oekelen O, Nath K, Mouhieddine TH, Farzana T, Aleman A, Melnekoff DT, et al. Interventions and outcomes of patients with multiple myeloma receiving salvage therapy after BCMA-directed CAR T therapy. *Blood.* 16 févr 2023;141(7):756-65.
94. Chen D, Wang X, Chen Z, Jiang S, Jiang H, Fu W, et al. Subsequent anti-myeloma therapy after maturation antigen (BCMA) chimeric antigen receptor (CAR)-T cell (HDS269B) treatment in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol.* déc 2022;97(12):E478-81.
95. Arora S, Giri S, Godby KN, Ravi G, Costa LJ, Bal S. Beyond BCMA: Outcomes of relapsed/refractory multiple myeloma after progression on anti-BCMA T cell redirecting therapy. *J Clin Oncol.* juin 2022;40(16_suppl):e20026-e20026.
96. Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Anderson L, Lonial S, Truppel-Hartmann A, Sanford J, et al. P21: SUBSEQUENT ANTI-MYELOMA THERAPY AFTER IDECABTAGENE VICLEUCEL (IDE-CEL, BB2121) TREATMENT IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA FROM THE KARMMA STUDY. *HemaSphere.* 5 avr 2022;6(Suppl):22-3.
97. Hoeynck B, Hwang WT, Garfall AL, Susanibar-Adaniya SP, Vogl DT, Waxman A, et al. Infectious Complications of B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Targeted Therapies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 15 nov 2022;140(Supplement 1):10081-3.
98. Mohan M, Nagavally S, Dhakal B, Radhakrishnan SV, Chhabra S, D'Souza A, et al. Risk of infections with B-cell maturation antigen-directed immunotherapy in multiple myeloma. *Blood Adv.* 26 avr 2022;6(8):2466-70.
99. Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, Thanendrarajan S, Zangari M, Shaughnessy JD, et al. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv.* 11 juill 2023;7(13):3069-74.
100. St Martin Y, Franz JK, Agha ME, Lazarus HM. Failure of CAR-T cell therapy in relapsed and refractory large cell lymphoma and multiple myeloma: An urgent unmet need. *Blood Rev.* 29 avr 2023;101095.
101. Da Vià MC, Dietrich O, Truger M, Arampatzi P, Duell J, Heidemeier A, et al. Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma. *Nat Med.* avr 2021;27(4):616-9.
102. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, et al. Pivotal phase 2 MonumenTAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* juin 2023;41(16_suppl):8036-8036.

103. Harousseau JL, Mohty M. Sequencing anti-BCMA therapies in myeloma. *Blood*. 19 janv 2023;141(3):211-2.
104. Richardson PG, Trudel S, Quach H, Popat R, Lonial S, Orlowski RZ, et al. Mezigdomide (CC-92480), a Potent, Novel Cereblon E3 Ligase Modulator (CELMoD), Combined with Dexamethasone (DEX) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Preliminary Results from the Dose-Expansion Phase of the CC-92480-MM-001 Trial. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):1366-8.
105. Vogl DT, Kaufman JL, Holstein SA, Atrash S, Nadeem O, Janakiram M, et al. Modakafusp Alfa (TAK-573), an Immunocytokine, Shows Clinical Activity in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma; Updated Results from a First-in-Human Phase 1 Study. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):898-898.
106. Li W, Zhang B, Cao W, Zhang W, Li T, Liu L, et al. Identification of potential resistance mechanisms and therapeutic targets for the relapse of BCMA CAR-T therapy in relapsed/refractory multiple myeloma through single-cell sequencing. *Exp Hematol Oncol*. 8 mai 2023;12(1):44.
107. Busca A, Salmanton-García J, Corradini P, Marchesi F, Cabirta A, Di Blasi R, et al. COVID-19 and CAR T cells: a report on current challenges and future directions from the EPICOVIDEHA survey by EHA-IDWP. *Blood Adv*. 11 avr 2022;6(7):2427-33.
108. Mohty M, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Prince HM, Niesvizky R, et al. Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Extended follow up and biweekly administration from the MagnetisMM-3 study. *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16_suppl):8039-8039.
109. Chekol Abebe E, Yibeltal Shiferaw M, Tadele Admasu F, Asmamaw Dejenie T. Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cité 26 août 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.991092>
110. Moreau P, Girgis S, Goldberg JD. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Reply. *N Engl J Med*. 3 nov 2022;387(18):1722-3.
111. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2 mai 2019;380(18):1726-37.
112. EMA. European Medicines Agency. 2022 [cité 26 août 2023]. Tecvayli. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>
113. Verkleij CPM, Broekmans MEC, van Duin M, Frerichs KA, Kuiper R, de Jonge AV, et al. Preclinical activity and determinants of response of the GPRC5DxCD3 bispecific antibody talquetamab in multiple myeloma. *Blood Adv*. 27 avr 2021;5(8):2196-215.

114. U-Venkateshaiah S, Bam R, Li X, Khan S, Ling W, S S, et al. GPRC5D Is a Cell Surface Plasma Cell Marker Whose Expression Is High In Myeloma Cells and Reduced Following Coculture With Osteoclasts. *Blood*. 15 nov 2013;122:3099-3099.
115. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. févr 2022;9(2):e143-61.
116. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 15 juin 2018;6(1):56.
117. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 20 août 2020;136(8):925-35.
118. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*. 1 août 2023;13(1):1-17.
119. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297-316.
120. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Díaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection*. 1 avr 2021;49(2):215-31.
121. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2019;20(12):1760-72.
122. O'Neill C, van de Donk NWCJ. T-cell redirecting bispecific antibodies in multiple myeloma: Current landscape and future directions. *EJHaem*. août 2023;4(3):811-22.
123. Markouli M, Ullah F, Unlu S, Omar N, Lopetegui-Lia N, Duco M, et al. Toxicity Profile of Chimeric Antigen Receptor T-Cell and Bispecific Antibody Therapies in Multiple Myeloma: Pathogenesis, Prevention and Management. *Curr Oncol Tor Ont*. 1 juill 2023;30(7):6330-52.
124. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet Lond Engl*. 21 août 2021;398(10301):665-74.

125. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2018;4(12):1721-8.
126. Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2016;13(8):473-86.
127. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 4 sept 2015;13:211.
128. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2016;27(4):559-74.
129. Weinmann SC, Pisetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology.* 1 déc 2019;58(Supplement_7):vii59-67.
130. Teng GG, Chatham WW. Vasculitis related to viral and other microbial agents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2015;29(2):226-43.
131. Jin X, Ding C. Belimumab – an anti-BLyS human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* févr 2013;13(2):315-22.
132. De Bandt M. Anti-TNF-alpha-induced lupus. *Arthritis Res Ther.* déc 2019;21(1):235, s13075-019-2028-2.
133. Khattar P, Pichardo J, Jungbluth A, Gao Q, Smith EL, Roshal M, et al. B- Cell Maturation Antigen Is Exclusively Expressed in a Wide Range of B-Cell and Plasma Cell Neoplasm and in a Potential Therapeutic Target for Bcma Directed Therapies. *Blood.* 8 déc 2017;130:2755.
134. Jacob CO, Yu N, Sindhava V, Cancro MP, Pawar RD, Putterman C, et al. Differential Development of Systemic Lupus Erythematosus in NZM 2328 Mice Deficient in Discrete Pairs of BAFF Receptors: DEVELOPMENT OF SLE IN NZM MICE DEFICIENT IN PAIRS OF BAFF RECEPTORS. *Arthritis Rheumatol.* sept 2015;67(9):2523-35.
135. Wei F, Chang Y, Wei W. The role of BAFF in the progression of rheumatoid arthritis. *Cytokine.* déc 2015;76(2):537-44.
136. Alesaeidi S, Darvishi M, Dabiri S, GhasemiAdl M, Jafarieh A, Tavakolpour S. Current Understanding and Unknown Aspects of the Treatment of Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): Opportunities for Future Studies. *Curr Rheumatol Rev.* 24 déc 2020;16(4):257-66.
137. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week,

Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase II b Study. *Arthritis Rheumatol.* févr 2018;70(2):266-76.

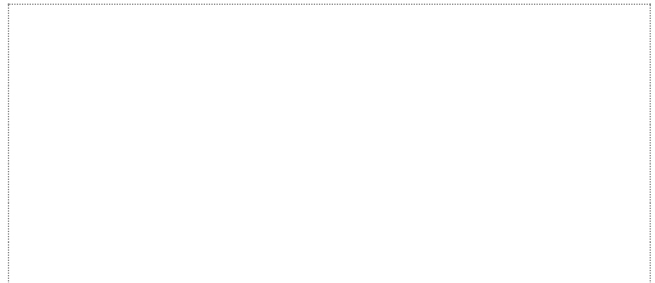
138. Shaker OG, Tawfic SO, El-Tawdy AM, El-Komy MHM, El Menyawi M, Heikal AA. Expression of TNF- α , APRIL and BCMA in Behcet's disease. *J Immunol Res.* 2014;2014:380405.
139. Coquery CM, Loo WM, Wade NS, Bederman AG, Tung KS, Lewis JE, et al. BAFF Regulates Follicular Helper T Cells and Affects Their Accumulation and Interferon- γ Production in Autoimmunity: BAFF Regulates Follicular Helper T Cells. *Arthritis Rheumatol.* mars 2015;67(3):773-84.
140. Jiang C, Loo WM, Greenley EJ, Tung KS, Erickson LD. B Cell Maturation Antigen Deficiency Exacerbates Lymphoproliferation and Autoimmunity in Murine Lupus. *J Immunol.* 1 juin 2011;186(11):6136-47.
141. Jackson SW, Davidson A. BAFF inhibition in SLE – is tolerance restored? *Immunol Rev.* nov 2019;292(1):102-19.
142. Gao Z, Feng Y, Xu J, Liang J. T-cell exhaustion in immune-mediated inflammatory diseases: New implications for immunotherapy. *Front Immunol.* 2022;13:977394.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



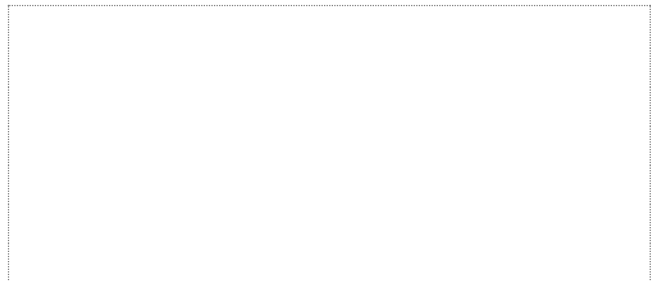
Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PIRON

PRENOM : Bénédicte

Titre de Thèse : Les anti-BCMA pour les patients atteints de myélome R/R, une arme à double tranchant.

RESUME (10 lignes)

Les anti-BCMA sont considérés comme la quatrième classe thérapeutique en traitement du myélome multiple. Malgré leur efficacité, les rechutes restent inexorables. Nous rapportons ici les résultats d'une étude rétrospective monocentrique, évaluant l'issue de 45 patients quadri-exposés en rechute post anti-BCMA. Les thérapeutiques utilisées à la rechute ne sont pas uniformes mais la survie permise reste globalement précaire. Parmi ces lignes ultérieures, les thérapeutiques immuno-médiées semblent être les plus efficaces. Il paraît cependant nécessaire d'explorer ces possibilités de traitements car cette nouvelle population de patients quadri-exposés constitue un « unmet medical need ». Les anti-BCMA induisent une dysrégulation de l'immunité nécessaire à leur effet mais pouvant altérer la survie des patients par le biais d'infections opportunistes parfois sévères. D'autres manifestations dysimmunitaires semblent transparaître en routine clinique.

MOTS-CLES

Myélome multiple, anti-BCMA, étude de vie réelle, dysimmunité.