



UNIVERSITÉ
DE NAMUR

University of Namur

Institutional Repository - Research Portal Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche

researchportal.unamur.be

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire par des cellules CAR-T anti-BCMA

DE MAEGHT, Nicolas

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire par des cellules CAR-T anti-BCMA

Auteur : Nicolas De Maeght
Promoteur : Pr Chantal Doyen
Année académique 2022-2023
Master en sciences pharmaceutiques – finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

En préambule de ce mémoire, je tenais à adresser mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien durant la réalisation de celui-ci, et en particulier à ma promotrice, le Professeur Chantal Doyen, pour sa patience et son accompagnement. Ses précieuses explications et ses nombreux conseils m'ont été d'une grande aide. Merci également à ma famille pour le temps passé à la relecture et à la correction de ce mémoire, ainsi que pour leurs encouragements durant l'entièreté de mon parcours scolaire et universitaire.

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

ADCC	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCT	Transplantation de cellules souches autologues
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
ATI	Antigène tumoral d'intérêt
BCMA	Antigène de maturation des cellules B
CAR	Récepteur antigénique chimérique
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CD	Cluster de différenciation
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
Cellule CAR-T	Lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucel
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CR	Réponse complète
CRS	Syndrome de libération des cytokines
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLC	Chaîne légère libre
GVHD	Réaction du greffon contre l'hôte
IC	Intervalle de confiance
ICANS	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires
Ide-cel	Idecabtagene vicleucel
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMiD	Immunomodulateur
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IFN- γ	Interféron- γ
IMAb	Anticorps monoclonal
MDE	Évènements définissant le myélome multiple
ME	Microenvironnement
MGUS	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MM	Myélome multiple
MMRR	Myélome multiple en rechute et réfractaire
MO	Moelle osseuse
MRD	Maladie résiduelle minimale

NDMM	Myélome multiple nouvellement diagnostiqué
NTE	Non éligible à la transplantation
ORR	Taux de réponse globale
OS	Survie globale
PFS	Survie sans progression de la maladie
PI	Inhibiteur du protéasome
PR	Réponse partielle
RTS	Régime thérapeutique standard
sBCMA	BCMA soluble
scFv	Fragment variable à chaîne unique
SI	Synapse immunologique
SLAMF7	<i>Signaling lymphocytic activation molecule family member 7</i>
sMM	Myélome multiple indolent
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TE	Éligible à la transplantation
TIL	Lymphocyte infiltrant la tumeur
TNFR	Récepteur au facteur de nécrose tumorale

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	1
2. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	3
3. LE MYELOME MULTIPLE.....	4
3.1. Généralités.....	4
3.2. Épidémiologie	6
3.3. Pathogénèse	7
3.4. Arsenal thérapeutique existant.....	9
4. LES CELLULES CAR-T	14
4.1. Généralités.....	14
4.2. Évolution.....	16
4.3. Fabrication	17
4.4. Mécanisme d'action	19
5. LES CELLULES CAR-T DANS LE MM.....	21
5.1. BCMA comme cible.....	21
5.2. Efficacité des cellules CAR-T anti-BCMA.....	22
5.3. Limites des cellules CAR-T anti-BCMA.....	26
5.3.1. Toxicités.....	26
5.3.2. Rechutes	30
5.3.3. Accessibilité et coût.....	32
6. DÉVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES	33
6.1. Amélioration des cellules CAR-T anti-BCMA	33
6.1.1. Surmonter les toxicités.....	33
6.1.2. Surmonter les rechutes	34
6.1.3. Surmonter le manque d'accessibilité	36
6.2. Anticorps bispécifiques.....	37
7. CONCLUSION.....	39
8. BIBLIOGRAPHIE	41
9. ANNEXES	50

1. INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anarchique de plasmocytes clonaux au sein de la moelle osseuse (MO). Actuellement, le traitement standard de cette pathologie comprend l'administration d'agents immunomodulateurs (IMiD), d'inhibiteurs du protéasome (PI) et d'anticorps monoclonaux (MAb) dirigés contre le cluster de différenciation (CD) 38. Cependant, malgré les avancées médicales récentes et l'introduction de nouvelles classes de médicaments innovants ces dernières décennies, le MM demeure encore largement incurable (Kumar et al., 2017).

Dès lors, le passage par l'étape de MM en rechute et réfractaire (MMRR) dans le trajet clinique des patients qui en sont atteints est quasi inévitable. À mesure que les rechutes se succèdent, les taux de réponse aux traitements deviennent de plus en plus faibles, et les options thérapeutiques de plus en plus limitées, laissant finalement les patients avec peu d'options et un pronostic sombre (Mateos et al., 2022; Rajkumar, 2022). Face à cette réalité clinique, la découverte et le développement de traitements originaux qui permettraient d'amener des réponses durables apparaît comme une nécessité.

L'immunothérapie, qui a longtemps été considérée comme un concept prometteur, est désormais devenue un véritable outil de lutte contre le cancer et ses progrès récents pourraient apporter la solution aux besoins médicaux non rencontrés dans ce type de pathologie. Parmi les formes de thérapie immunitaire actuellement en plein essor, les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) constituent certainement l'une des plus prometteuses (June & Sadelain, 2018; Singh & McGuirk, 2020).

En pratique, les cellules CAR-T sont des lymphocytes T, généralement autologues, qui sont modifiés en laboratoire afin d'induire à leur surface l'expression d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) capable de reconnaître un antigène tumoral d'intérêt (ATI). La structure de ces CAR permet aux lymphocytes T qui les expriment de combiner aussi bien les fonctions effectrices de ces derniers que la capacité des anticorps à reconnaître des antigènes d'intérêt avec un haut degré de spécificité, et sans restriction du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les cellules CAR-T sont donc de véritables « médicaments vivants » capables de s'activer, de proliférer, et de lyser efficacement les cellules tumorales (June & Sadelain, 2018).

Dans le contexte du MM, l'antigène le plus couramment sélectionné comme cible pour les cellules CAR-T est l'antigène de maturation des cellules B (BCMA). L'intérêt de BCMA en tant que cible thérapeutique réside principalement dans le fait qu'il est presque exclusivement

exprimé au niveau des plasmocytes différenciés, et ce chez la majorité des patients atteints de MM (Nobari et al., 2022; Shah et al., 2020).

C'est en 2021 que les premiers résultats concluants provenant de l'utilisation de cellules CAR-T anti-BCMA ont été publiés. Un taux de réponse globale (ORR) supérieur à 70 % a été observé chez des adultes atteints de MM chez qui au moins trois lignes de traitement antérieures n'avaient pas permis de contrôler la maladie, et ce à la suite de l'injection d'une seule dose de ces cellules (Munshi et al., 2021). Ces résultats impressionnants ont conduit l'Agence européenne des médicaments (EMA) à accorder, en août 2021, une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle à l'idecabtagene vicleucel (ide-cel) pour cette indication. Plus récemment, le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), une cellule CAR-T anti-BCMA au design novateur, a également reçu une approbation conditionnelle par l'EMA (EMA, 2023).

Ces avancées historiques dans le domaine de l'oncologie contribuent à donner de l'espoir et permettent d'envisager une transition de la pratique vers une médecine plus personnalisée. Néanmoins, il est important de reconnaître que, malgré ces résultats encourageants, la quasi-totalité des patients traités finiront par rechuter et verront donc leur maladie continuer à progresser. De plus, une série d'effets secondaires, tels que le syndrome de libération des cytokines (CRS) et une toxicité neurologique, peuvent survenir à la suite de l'injection de cellules CAR-T. Finalement, de nombreux facteurs limitent toujours fortement l'accessibilité à ce type de thérapie immunitaire (Sterner & Sterner, 2021; Teoh & Chng, 2021; Wang & Rivière, 2016). Les thérapeutiques basées sur les cellules CAR-T doivent donc encore faire face à un grand nombre de défis, et il faudra certainement du temps avant qu'elles ne puissent être utilisées chez tous les patients qui pourraient en tirer un bénéfice clinique.

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous concentrerons sur l'intérêt de l'utilisation des cellules CAR-T anti-BCMA pour le traitement du MMRR. Nous examinerons ensuite les raisons pour lesquelles cette thérapie ne peut pas encore, à l'heure actuelle, être considérée comme un standard de soins dans le cadre du MM. Pour finir, nous explorerons les pistes d'amélioration et discuterons du futur de cette thérapie prometteuse.

2. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

Dès le départ, j'ai opté pour le MM comme fil conducteur de ce mémoire. Ensuite, grâce à des échanges avec ma promotrice, le Professeur Chantal Doyen, et à des recherches approfondies sur les avancées en matière de prise en charge de cette pathologie, j'ai pu affiner ma question de recherche pour me concentrer sur un aspect plus spécifique de ce sujet.

Pour initier mon travail, j'ai donc effectué des recherches dans plusieurs bases de données spécialisées. J'ai notamment employé PubMed en utilisant des termes MeSH (*Medical Subject Headings*) tels que « *CAR-T cell* », « *chimeric antigen receptor* » et « *BCMA* ». En parallèle, j'ai également consulté d'autres outils de recherche tels que ClinicalTrials.gov, le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP), ScienceDirect, et bien d'autres.

Mes premières recherches m'ont permis de recueillir des informations de base sur le sujet, d'identifier les travaux de recherche les plus récents et de comprendre les principaux défis et opportunités associés aux cellules CAR-T.

Par la suite, j'ai approfondi l'étude des articles pertinents issus de la recherche initiale afin de me focaliser sur des aspects spécifiques, notamment l'efficacité des cellules CAR-T dans le traitement du MMRR, ainsi que les effets indésirables potentiels associés à ces thérapies. J'ai alors orienté mes recherches avec des mots-clés tels que « *safety* », « *toxicity* » et « *efficacy* ».

Bien qu'aucune restriction concernant la date de parution des articles n'ait été appliquée, la plupart d'entre eux sont relativement récents étant donné le développement notable des cellules CAR-T ces dernières années. Les données épidémiologiques les plus récentes ont toutefois été recherchées.

3. LE MYELOME MULTIPLE

3.1. Généralités

Le MM, également connu sous le nom de maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anarchique de plasmocytes clonaux au sein de la MO. Cette pathologie est généralement associée à une synthèse excessive d'immunoglobulines (Ig) monoclonales détectables dans le sang et les urines, et à la présence de lésions organiques caractéristiques (Kumar et al., 2017; Palumbo & Anderson, 2011).

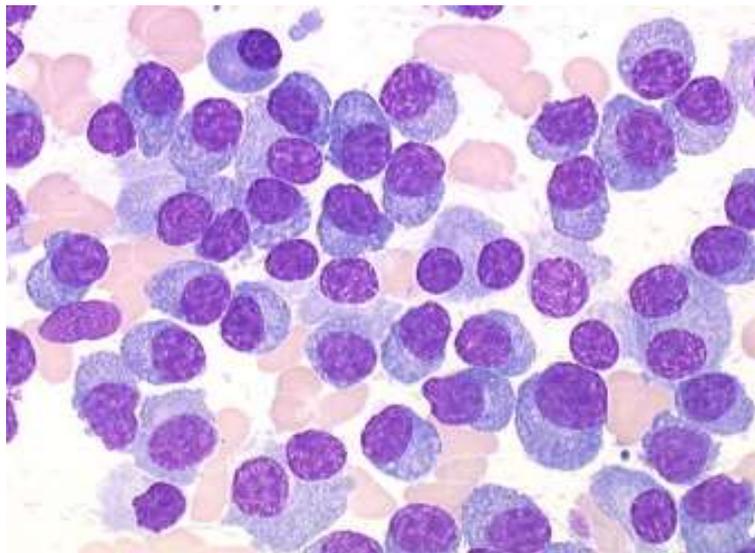


Figure 1: Plasmocytes matures issus d'un frottis de la MO chez un patient atteint de MM (x250, coloration de May Grünwald Giemsa) (Ribourtout & Zandecki, 2015)

Dans la littérature scientifique, les principales manifestations cliniques observées chez les patients atteints de MM sont fréquemment regroupées sous l'acronyme « CRAB », qui comprend les éléments suivants :

- **HyperCalcémie** : définie par un taux de calcium sérique $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL) ou dépassant de plus de $0,25$ mmol/L (1 mg/dL) la limite supérieure de la normale. Elle est associée à la libération inadaptée de facteurs favorisant l'activation des ostéoclastes et, par conséquent, la résorption osseuse (Rajkumar, 2022; Terpos et al., 2018).
- **Insuffisance Rénale** : définie par une clairance de la créatinine <40 mL/min ou une concentration sérique de créatinine >177 μ mol/L (>2 mg/dL). Elle est généralement liée à la présence anormalement élevée de chaînes légères libres (FLC), produites par les plasmocytes malins, qui peuvent dégrader la fonction rénale via différents mécanismes tels que la formation de cylindres dans la partie distale du néphron ou la toxicité directe au niveau des tubules proximaux (Dimopoulos et al., 2008; Rajkumar, 2022).

- Anémie : définie par un taux d'hémoglobine <10 g/dL ou étant plus de 2 g/dL sous la limite inférieure de la normale. Son origine est souvent multifactorielle. Parmi les principales causes contribuant à cette anémie, nous retrouvons le remplacement de tissus hématopoïétiques sains par des cellules malignes et un déficit relatif en érythropoïétine, qui peut être lié à la présence de lésions rénales (Mittelman, 2003; Rajkumar, 2022).
- Troubles osseux (*Bone disease*) : définis par la mise en évidence d'une ou de plusieurs lésions ostéolytiques à l'aide de techniques d'imagerie spécifiques. Ces complications proviennent d'un déséquilibre au niveau des facteurs impliqués dans le remodelage osseux, avec un accroissement de l'activité ostéolytique et une suppression de l'activité ostéoblastique (Rajkumar, 2022; Terpos et al., 2018).

Depuis de nombreuses années, les critères CRAB sont considérés comme faisant partie intégrante des événements majeurs définissant le MM (MDE). Ils jouent un rôle essentiel dans le diagnostic de cette pathologie étant donné que, conformément aux critères établis par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), le diagnostic d'un MM nécessite la présence d'au moins un MDE, ainsi que la détection d'un taux médullaire de plasmocytes clonaux ≥ 10 % ou d'un plasmocytome intra- ou extra-médullaire (Rajkumar, 2022).

En 2014, ce même groupe de travail a ajouté aux MDE une série de trois biomarqueurs spécifiques qui sont associés à une augmentation significative du risque de développement de lésions organiques. Leur intégration permet donc l'identification de cas de MM à un stade moins avancé et une prise en charge plus adaptée des patients concernés (Rajkumar et al., 2014). Ces biomarqueurs, fréquemment repris sous l'acronyme « SLiM », sont :

- un taux de plasmocytes clonaux ≥ 60 % (*Sixty*) au niveau de la MO ;
- un rapport FLC (*Light chains*) impliquées/non impliquées ≥ 100 au niveau sérique ;
- la détection par IRM (*MRI*) d'au moins une lésion de taille $>$ à 5 mm.

Une série d'autres manifestations cliniques sont susceptibles d'apparaître chez les patients souffrant de MM. Nous pouvons par exemple citer les infections, qui comptent parmi les complications entraînant les répercussions les plus sévères sur la qualité de vie et la mortalité des patients qui en sont atteints. Des troubles neurologiques peuvent également apparaître (Bladé & Rosiñol, 2007). Bien que ces événements ne soient pas repris dans les MDE en raison de leur manque de spécificité vis-à-vis de la maladie ou de leur faible fréquence d'apparition, il est essentiel de les prendre en compte dans la prise en charge globale des patients.

La probabilité de voir apparaître une complication plutôt qu'une autre peut être influencée par différents facteurs tels que certaines caractéristiques propres aux cellules malignes, ou le type d'Ig monoclonale sécrétée par celles-ci. À cet égard, les MM les plus fréquemment rencontrés en clinique sont ceux dans lesquels les plasmocytes néoplasiques sécrètent une Ig complète de type IgG ou IgA. Il est également possible d'observer des formes de MM ne sécrétant que des FLC monoclonales, ou parfois même ne sécrétant aucun type d'Ig. Ces derniers cas sont néanmoins plus rares (Kumar et al., 2017; Kyle et al., 2003).

3.2. Épidémiologie

Le MM est le 2^e cancer du sang le plus fréquent après le lymphome non hodgkinien (Kumar et al., 2017). Avec un peu moins de 176 500 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde en 2020, il représente environ 0,9 % de la totalité des cas de cancer et 13,8 % des hémopathies malignes nouvellement détectés. Son taux d'incidence standardisé selon l'âge est estimé à 1,8/100 000 hommes et femmes par an au niveau mondial. Toutefois ce taux varie fortement selon les régions étudiées et est généralement plus élevé dans les pays occidentaux (4,2/100 000 hommes et femmes par an en Belgique par exemple) (Ferlay et al., 2020).

Plusieurs études suggèrent une augmentation de cette incidence ces dernières années. Cependant, il se pourrait que celle-ci soit restée en réalité plutôt stable et que l'augmentation perçue soit le reflet des progrès réalisés dans la compréhension du MM, de l'amélioration des techniques de diagnostic, et d'un accès de plus en plus aisé à des infrastructures médicales. Ces éléments étant particulièrement vrais dans les pays occidentaux, ils pourraient également expliquer l'incidence accrue observée dans ces régions (Kumar et al., 2017; Kyle et al., 2004).

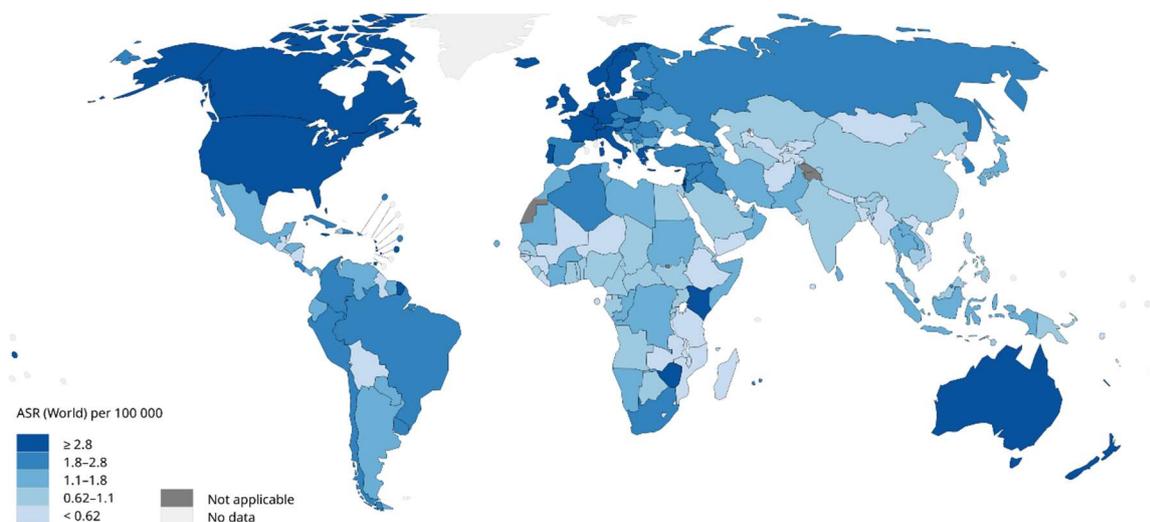


Figure 1 : Estimation du taux d'incidence standardisé selon l'âge du MM dans le monde en 2020, pour les deux sexes et tout âge confondu (Ferlay et al., 2020).

Le MM touche principalement les personnes plus âgées, avec un âge médian lors du diagnostic de 69 ans aux États-Unis, et avec seulement 2 % des patients qui en sont atteints ayant moins de 40 ans (Kyle et al., 2003; National Cancer Institute, 2023). Il est intéressant de noter que le genre et l'origine ethnique influencent également sa distribution au sein de la population. De fait, le MM touche approximativement 1,5 fois plus les hommes que les femmes, et entre 2 et 3 fois plus fréquemment les populations noires que les populations blanches. À l'inverse, être d'origine asiatique semble être un facteur protecteur (Marinac et al., 2020; National Cancer Institute, 2023; Waxman et al., 2010).

L'origine exacte de cette pathologie reste encore globalement inconnue, et les données concernant l'impact de l'obésité ou de l'exposition à des radiations sont controversées. Il existe néanmoins une série de facteurs de risque avérés parmi lesquels se retrouve – en plus de l'âge avancé, l'ethnicité, et le genre – le fait de présenter un trouble plasmocytaire pré-néoplasique et/ou des antécédant familiaux de MM (Hemminki et al., 2021; Kumar et al., 2017; Landgren et al., 2009; Schinasi et al., 2016).

3.3. Pathogenèse

Le développement du MM est un processus complexe et un certain nombre d'étapes le caractérisant restent encore mal comprises de nos jours. Cependant, il est généralement admis que la totalité des cas de MM sont précédés, au moins virtuellement, par un trouble pré-néoplasique asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (Landgren et al., 2009). Ainsi, la pathogenèse de notre maladie d'intérêt peut être représentée par un modèle en deux étapes (Palumbo & Anderson, 2011).

La première étape consiste en la transition du stade normal vers la MGUS et est caractérisée par l'apparition d'anomalies cytogénétiques primaires. Parmi ces anomalies, l'erreur de translocation au niveau du locus 14q32, qui code pour la chaîne lourde des Ig, est l'une des plus fréquemment observées. De plus, des altérations chromosomiques, comme des trisomies affectant certains chromosomes impairs, semblent également jouer un rôle dans ce processus. Ces différentes anomalies affectent la régulation du cycle cellulaire, notamment par l'intermédiaire de la cycline D, et perturbent la stabilité génomique, favorisant ainsi la croissance et la survie de clones plasmocytaires et le développement de ce trouble pré-néoplasique (Furukawa & Kikuchi, 2015; Kumar et al., 2017). Les critères diagnostiques de la MGUS (annexe 1) sont retrouvés chez environ 3 % de la population blanche de plus de 50 ans (Kyle et al., 2006).

Comme indiqué précédemment, le fait d'être atteint par une MGUS constitue un facteur de risque puisqu'il est estimé que, sur une année, 1 % des patients qui en sont atteints verront leur maladie évoluer vers un MM actif (Kyle et al., 2002). Cette transition, qui marque la deuxième étape de la pathogenèse du MM, résulte fréquemment de l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques secondaires affectant l'expression de gènes impliqués dans la régulation de la prolifération, de l'apoptose et de la différenciation des plasmocytes (Furukawa & Kikuchi, 2015; van Nieuwenhuijzen et al., 2018). Le microenvironnement (ME) de la MO joue également un rôle central dans la progression du MM. En effet, les interactions entre les plasmocytes malins et les composants du ME, tels que les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes, contribuent à la croissance tumorale, à la formation de lésions osseuses et à la résistance aux traitements via la sécrétion de différents facteurs (Hideshima et al., 2007).

Étant donné la grande variabilité dans les altérations génétiques, épigénétiques et phénotypiques qui sont observées dans le MM, aussi bien d'un patient à l'autre qu'au sein d'une même tumeur, cette maladie est considérée comme biologiquement hétérogène. Cela a un impact sur la stratification du risque de chaque MM (annexe 2) et, de ce fait, sur le choix des traitements qui seront utilisés pour le prendre en charge (Furukawa & Kikuchi, 2015).

Il est intéressant de noter qu'il est parfois possible de mettre en évidence une étape intermédiaire entre celles de la MGUS et du MM. Ce stade porte le nom de MM indolent (sMM) et possède ses propres critères diagnostiques (annexe 1). Les patients qui en sont atteints se distinguent de ceux présentant une MGUS par un taux de composant monoclonal plus élevé et une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %. Quant aux patients présentant un MM, ils s'en distinguent par l'absence de mise en évidence de MDE (Rajkumar, 2022).

Le sMM est donc asymptomatique, et la norme de soin pour les patients qui en sont atteints est l'observation. Toutefois, grâce à l'ajout de trois biomarqueurs, évoqués au point 3.1, aux critères diagnostiques du MM, les patients qui étaient autrefois considérés comme atteints de sMM à très haut risque de progression sont désormais directement inclus dans la définition du MM, permettant ainsi une prise en charge thérapeutique plus précoce et, de ce fait, une amélioration du pronostic de ces patients (Rajkumar et al., 2014). Malgré cette modification, le sMM continue pour la plupart des patients à poser un véritable dilemme sur le plan clinique puisque le risque global de voir cette affection progresser est d'environ 10 % par an pendant les cinq premières années, et de 3% par an les cinq années suivantes (Kyle et al., 2007). Afin de mieux appréhender cette complexité, des scores de risque spécifiques ont été développés (Lakshman et al., 2018).

3.4. Arsenal thérapeutique existant

Malgré les progrès réalisés ces dernières décennies dans la compréhension du MM, et l'introduction de traitements innovants ayant permis une amélioration de la survie des patients qui en sont atteints (Kumar et al., 2014), cette pathologie demeure encore largement incurable. Dès lors, l'objectif recherché lors de l'instauration d'un traitement sera l'obtention, le plus rapidement possible, d'un contrôle profond et prolongé de la maladie de manière à améliorer la survie globale (OS) ainsi que la qualité de vie des patients. Dans cette optique, un indicateur clé est la mesure de la maladie résiduelle minimale (MRD) (Cowan et al., 2022).

La MRD fait référence à la présence, après traitement, d'une quantité de cellules malignes trop faible que pour pouvoir être détectée, au niveau de la MO et en dehors de celle-ci, par des méthodes de détection définies. Un statut MRD négatif représente un réel avantage puisqu'il est associé à une prolongation de la survie sans progression de ma maladie (PFS) et de l'OS, et ce aussi bien chez les MM nouvellement diagnostiqués (NDMM) que chez les MMRR. De ce fait, la prise en compte de la MRD pourrait également s'avérer utile en vue d'accélérer le développement de thérapies, ou pour guider des décisions thérapeutiques chez certains patients (Dimopoulos et al., 2021; Munshi et al., 2020). Cependant, il est important de noter que la MRD n'est pas encore couramment utilisée dans la pratique clinique. Actuellement, l'évaluation de la réponse aux traitements est principalement basée sur les critères établis par l'IMWG (annexe 3) (Kumar et al., 2016).

Avant de débiter une prise en charge, la première étape consiste à évaluer le pronostic associé à la maladie de chaque patient une fois le diagnostic confirmé. Le R-ISS (*Revised International Staging System*) est l'outil actuellement recommandé pour évaluer ce pronostic (annexe 4). Il remplace l'ISS et la méthode de stadification de Durie-Salmon, qui étaient autrefois utilisés. Cette approche, qui tient compte d'éléments aussi bien liés à la charge tumorale qu'à la biologie des cellules malignes, permet d'identifier les patients à risque élevé et de guider les décisions thérapeutiques afin d'optimiser les résultats cliniques (Rajkumar, 2022; Vekemans et al., 2020). L'étape suivante consiste à déterminer l'éligibilité du patient à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues (ASCT). L'ASCT, lorsqu'elle peut être effectuée, offre un avantage important puisqu'elle prolonge l'OS ainsi que la PFS des patients qui en bénéficient. En Europe, elle est généralement proposée pour les patients de moins de 65 ans. Cependant, l'âge avancé n'est pas une contre-indication absolue, et l'éligibilité à l'ASCT est plutôt évaluée sur base des fonctions organiques du patient et de son état fonctionnel (Al Hamed et al., 2019; Kumar et al., 2017).

Les informations recueillies lors de ces étapes sont essentielles pour déterminer le schéma thérapeutique le plus approprié à chaque patient. En plus de ces critères, d'autres paramètres sont également à prendre en compte lors de la réalisation de ce choix, tels que l'âge du patient, ses comorbidités, son statut de performance, ses préférences, le coût des thérapies, ou encore le risque de développer un ou plusieurs effets secondaires sévères (Kumar et al., 2017). Il existe de nombreuses molécules qui peuvent être utilisées et combinées entre elles pour prendre en charge un NDMM, qu'il soit éligible à l'ASCT (TE) ou non (NTE). En plus de ces molécules dirigées contre les cellules tumorales, la prise en charge de la majorité des patients atteints de MM inclut des traitements de soutien destinés à contrôler ou à prévenir certaines complications telles que les troubles osseux, la douleur, les infections et les thromboses (Dimopoulos et al., 2021; Snowden et al., 2011).

Pour ce qui est des NDMM TE, les guidelines publiées prônent généralement une prise en charge en trois phases : une phase d'induction, l'ASCT, et une phase de maintenance (Dimopoulos et al., 2021; Vekemans et al., 2020).

Lors de la phase d'induction, le traitement conseillé chez les patients ayant un MM à risque standard est généralement une trithérapie comprenant un PI, un corticostéroïde à faible dose et un IMiD. La durée d'utilisation de cette trithérapie est classiquement de 3 à 6 cycles d'un mois et le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques se fait en fin de phase d'induction (Dimopoulos et al., 2021; Rajkumar, 2022). Pour les patients atteints d'un MM à haut risque TE, l'ajout du daratumumab peut être envisagé. Bien qu'autorisé par l'EMA, ce régime associant 4 médicaments n'est malheureusement pas remboursé en Belgique (Moreau et al., 2019; Rajkumar, 2022).

Lors de cette première phase, les molécules les plus fréquemment employées sont :

- Le bortézomib, un **inhibiteur** hautement sélectif, et réversible, **du protéasome** 26S des cellules de mammifère. Cette inhibition va notamment altérer la capacité des plasmocytes malins à interagir avec le ME de la MO, exercer un effet inhibiteur sur le facteur de transcription NF- κ B (facteur nucléaire kappa B), et provoquer un arrêt du cycle cellulaire des cellules ciblées, entraînant finalement la mort de celles-ci par apoptose (CBIP, 2023). Par ailleurs, certaines études suggèrent que cette molécule favoriserait la différenciation et l'activité des ostéoblastes, tout en inhibant la fonction des ostéoclastes, ce qui contribue à réduire les troubles osseux retrouvés dans le MM (Zangari et al., 2012).

- La dexaméthasone, un **corticostéroïde** de synthèse agoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, dont le mécanisme d'action comprend plusieurs aspects. Dans le contexte du MM, elle exerce ses principaux effets en inhibant la prolifération des cellules tumorales via son action immunosuppressive, en induisant leur apoptose par son action antitumorale, et en réduisant l'inflammation associée à la maladie grâce à son action anti-inflammatoire. De plus, l'usage de cette molécule en combinaison avec certains autres médicaments utilisés dans le contexte du MM permet d'obtenir un effet synergique et améliore ainsi l'efficacité globale du traitement (Burwick & Sharma, 2019; CBIP, 2023).
- Le lénalidomide, un **IMiD** qui agit en se liant à un composant du complexe ubiquitine ligase E3, modulant ainsi la dégradation de certaines protéines essentielles dans le MM. Ce mécanisme permet d'inhiber la prolifération et de favoriser l'apoptose des plasmocytes malins de manière directe. De plus, cette molécule renforce l'immunité en stimulant les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles (NK), tout en bloquant le processus d'angiogenèse au niveau tumoral. Il convient toutefois de noter que le lénalidomide n'est pas remboursé en Belgique dans le cadre de la phase d'induction chez les patients TE (CBIP, 2023). En cas de contre-indication, d'indisponibilité ou de non-remboursement du lénalidomide, la thalidomide, une molécule structurellement apparentée, peut être envisagée en tant que substitut (Rajkumar, 2022).
- Le daratumumab, un **MAB** humain spécifiquement dirigé contre la protéine CD38. Cette dernière est exprimée de manière importante à la surface des plasmocytes malins, ainsi qu'en quantité variable à la surface d'autres cellules non néoplasiques, et joue un rôle dans diverses fonctions cellulaires telles que la signalisation, l'adhésion et l'activité enzymatique. En se liant au CD38, le daratumumab exerce un puissant effet inhibiteur de la croissance cellulaire. Il induit la mort des cellules ciblées par différents mécanismes incluant l'apoptose, la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), et la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (CBIP, 2023; Nooka et al., 2019).

L'usage d'agents chimio-thérapeutiques tels que le cyclophosphamide peut parfois être envisagé dans certaines combinaisons médicamenteuses. Toutefois, ces dernières ne constituent pas un premier choix étant donné leur efficacité relativement moindre et leur profil de tolérance moins favorable chez la majorité des patients (Dimopoulos et al., 2021).

Lors de la phase suivante, les patients auront le choix entre une stratégie de transplantation précoce, c'est-à-dire ASCT, simple ou double, juste après la collecte des cellules souches, ou une stratégie de transplantation retardée, c'est-à-dire un prélèvement des cellules souches puis la poursuite du traitement initial pour un total de 8 à 12 cycles, avant de passer à la phase de maintenance. L'ASCT se fait alors au moment de la première rechute. En Europe, la préférence est généralement accordée à l'ASCT précoce pour les patients chez qui elle est réalisable. Dans les deux cas, le régime de conditionnement standard avant la réalisation de l'ASCT est l'administration de fortes doses de melphalan (Dimopoulos et al., 2021; Rajkumar, 2022).

Finalement, la phase de maintenance consiste à administrer sur le long terme de faibles doses de médicaments actifs contre le MM dans le but de prolonger la rémission. Pour les patients présentant un MM à risque standard, l'utilisation de lénalidomide en monothérapie est recommandée. En revanche, chez les patients à haut risque, l'association lénalidomide-bortézomib peut être préférée (Rajkumar, 2022). La durée idéale de cette phase n'a pas encore été totalement établie. En général, ces traitements sont administrés pendant environ deux ans, mais ils peuvent aussi être poursuivis jusqu'à ce que le patient rechute (Vekemans et al., 2020).

En ce qui concerne la prise en charge des NDMM NTE, le traitement actuellement recommandé est généralement une trithérapie comprenant du lénalidomide et de la dexaméthasone à faible dose, associés avec du daratumumab ou du bortézomib. Il existe également des combinaisons médicamenteuses alternatives dans ce contexte, certaines contenant du melphalan. La mise en place d'une phase de maintenance n'étant pas considérée comme un standard dans cette population, ces traitements seront la plupart du temps maintenus jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition de toxicités importantes (Dimopoulos et al., 2021).

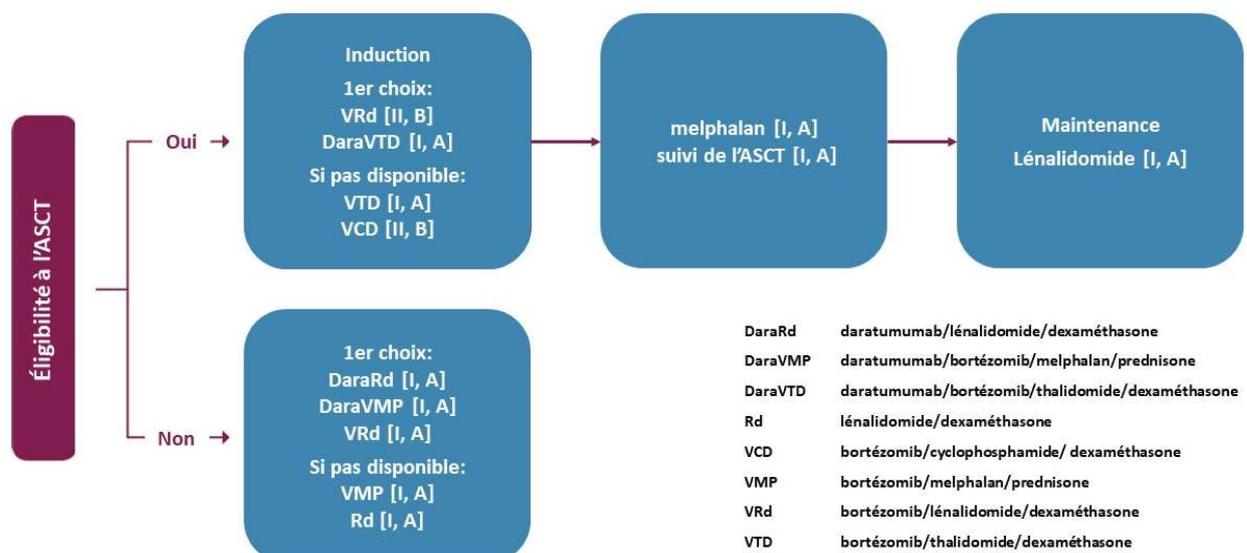


Figure 2 : Recommandations pour le traitement de première ligne du MM, adapté de (Dimopoulos et al., 2021)

Il est important de souligner le fait que la grande majorité des patients atteints de MM ne répondent aux traitements disponibles que pendant un certain temps. À mesure des rechutes successives, la durée des phases de rémission diminue et les patients reçoivent *in fine* la quasi-totalité des agents thérapeutiques disponibles à un stade ou un autre de la progression de leur maladie. Le choix du traitement des rechutes est complexe et va dépendre de nombreux facteurs tels que le moment et l'agressivité de ces rechutes, l'indice de performance du patient, les combinaisons thérapeutiques précédemment administrées, la réponse à ces traitements, et la possibilité que le MM soit devenu réfractaire, c'est-à-dire qu'il progresse dans les 60 jours suivant l'administration d'un traitement spécifique (Rajkumar, 2022).

Parmi les thérapies innovantes pouvant être utilisées seules ou combinées à d'autres molécules dans la cadre du traitement des rechutes, il est intéressant de citer : le **carfilzomib** et l'**ixazomib**, des PI de nouvelle génération ; l'**isatuximab** et l'**elotuzumab**, des MAb dirigés respectivement contre CD38 et le *signaling lymphocytic activation molecule family member 7* (SLAMF7) ; le **belantamab mafodotin**, un MAb ciblant BCMA, conjugué à un inhibiteur des microtubules ; le **panobinostat**, un inhibiteur de l'histone désacétylase ; le **selinexor**, un inhibiteur de l'export nucléaire ; le **teclistamab** et le **talquetamab**, des anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T ; ainsi que l'**ide-cel** et le **cilta-cel**, des cellules CAR-T qui seront discutées par la suite (Rajkumar, 2022; van de Donk et al., 2021). L'inclusion des patients dans des essais cliniques doit toujours être proposée lorsque cela est possible (Vekemans et al., 2020). Les annexes 5 et 6 fournissent respectivement un aperçu des principaux schémas thérapeutiques, et un résumé des recommandations actuelles pour le traitement des patients atteints de MMRR.

Le passage inévitable par l'étape de MMRR dans le trajet clinique des patients met en évidence les limites de l'arsenal thérapeutique actuel et la nécessité de découvrir de nouvelles cibles ou de nouveaux mécanismes d'action qui permettraient d'amener une réponse prolongée, avec un bon profil de tolérance et échappant aux mécanismes de résistance des cellules tumorales.

L'immunothérapie cellulaire adoptive, qui était autrefois perçue comme un simple concept prometteur, est désormais devenue un véritable outil de lutte contre le cancer et ses progrès récents pourraient apporter une solution aux besoins médicaux non rencontrés, encore nombreux, dans le MM. Ainsi, une des formes les plus développées de ce type de thérapie, les cellules CAR-T, montre d'ailleurs déjà des résultats impressionnants en termes d'efficacité dans la prise en charge de patients atteints de MMRR et suscite donc l'espoir d'obtenir un jour une réponse durable chez ces patients dont le pronostic reste actuellement fort réservé.

4. LES CELLULES CAR-T

4.1. Généralités

Le terme « immunothérapie adoptive » désigne la perfusion de cellules immunocompétentes à un patient dans le but de stimuler et d'aider son organisme à produire une réponse immunitaire efficace contre une cible souhaitée. En oncologie, trois formes de ce type de thérapie immunitaire sont principalement étudiées : les lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), les lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs T (TCR) dirigés contre des antigènes tumoraux spécifiques, et les cellules CAR-T (June et al., 2018).

Les TIL sont obtenus à partir de la résection chirurgicale d'un tissu tumoral. Ces cellules immunitaires, qui sont ensuite isolées, amplifiées en laboratoire et réinfusées au patient, ont montré d'excellents résultats dans le traitement du mélanome. Toutefois, leur utilisation reste limitée, principalement en raison du nombre restreint de types de tumeur où cette approche est réalisable (Rosenberg & Restifo, 2015; Singh & McGuirk, 2020).

Grâce aux avancées majeures réalisées dans le domaine de l'édition génétique, il est désormais possible de produire des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des TCR ou des CAR spécifiquement dirigés contre des ATI. Cette approche permet de contourner la principale limitation des TIL en offrant une meilleure spécificité de reconnaissance des cellules tumorales. Les lymphocytes T utilisés dans ce contexte sont obtenus, le plus souvent, à partir du sang périphérique du patient (Rosenberg & Restifo, 2015).

Le développement des lymphocytes T modifiés pour exprimer un TCR particulier a été une étape importante dans l'évolution des thérapies cellulaires. Toutefois, la reconnaissance par ces derniers des antigènes tumoraux dépend du CMH, ce qui limite leur efficacité dans le traitement de nombreux cancers. En effet, la régulation à la baisse, ou la suppression totale, de l'expression du CMH par les cellules tumorales constitue un mécanisme d'échappement immunitaire fréquent (June et al., 2018).

Les cellules CAR-T représentent quant à elles l'une des formes d'immunothérapie adoptive les plus prometteuses. Les CAR, de par leur structure révolutionnaire, permettent aux lymphocytes T modifiés de combiner aussi bien les fonctions effectrices de ces derniers, que la capacité des anticorps à reconnaître des antigènes sélectionnés avec un haut degré de spécificité et sans restriction du CMH. Cette reconnaissance est néanmoins limitée aux structures exprimées à la surface des cellules tumorales (June et al., 2018; Singh & McGuirk, 2020).

À cet égard les cellules CAR-T sont considérées comme de véritables médicaments vivants capables de proliférer, de persister durant une période prolongée dans le corps des patients, et de tuer sélectivement un grand nombre de cellules cancéreuses en induisant une réponse antitumorale puissante et spécifique (Rosenberg & Restifo, 2015). En pratique, les CAR sont des protéines de synthèse issues de la fusion d'une série de protéines naturelles, ou de parties de celles-ci, et sont classiquement composés de trois domaines essentiels (Mikkilineni & Kochenderfer, 2021; Rafiq et al., 2020) :

- Un domaine extracellulaire qui consiste en un site de reconnaissance de l'antigène, généralement un fragment variable à chaîne unique (scFv) combinant les régions variables des chaînes lourdes et légères d'un MAb, connecté à un domaine d'espacement.
- Un domaine transmembranaire.
- Un domaine intracellulaire qui consiste en un domaine d'activation, le plus souvent CD3 ζ , associé à un, ou parfois plusieurs, domaine de costimulation. Cette costimulation permet de renforcer l'activité et la persistance des cellules CAR-T *in vivo*.

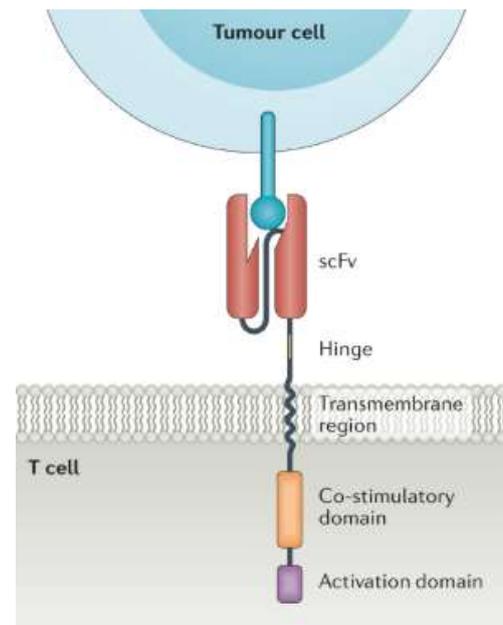


Figure 4 : Cellule CAR-T de seconde génération (Mikkilineni & Kochenderfer, 2021)

Le choix de l'antigène tumoral qui sera reconnu par le CAR constitue l'un des éléments les plus déterminants pour le succès de ce type de thérapie. Celui-ci doit idéalement être aussi spécifique à la tumeur que possible de manière à limiter au maximum le risque d'induction, par les cellules CAR-T, de réponses immunitaires intenses contre des cellules non néoplasiques. En effet, ces toxicités dites « *on-target, off-tumor* » peuvent fortement impacter la qualité de vie des patients, ainsi que leurs chances de rémission si le traitement doit de ce fait être interrompu (Mikkilineni & Kochenderfer, 2021).

Les premiers succès des thérapies par cellules CAR-T ont été remportés en ciblant spécifiquement CD19 et ont marqué un tournant dans le traitement de certains cancers hématologiques, tels que les lymphomes B diffus à grandes cellules et les leucémies lymphoblastiques aiguës B. Forts de ces réalisations, les chercheurs se tournent désormais vers d'autres malignités, comme le MM, pour tenter d'étendre l'impact considérable de cette approche thérapeutique (Dhakal et al., 2021; Teoh & Chng, 2021).

4.2. Évolution

Cellules CAR-T de 1^{re} génération

Les cellules CAR-T de 1^{re} génération possèdent une structure assez simplifiée au niveau de leur domaine intracellulaire. En effet, celui-ci ne contient qu'un domaine d'activation qui est généralement CD3 ζ , un composant également retrouvé au niveau des TCR endogènes. Cependant, le signal provenant de ce domaine d'activation seul ne suffit pas à garantir une prolifération cellulaire adéquate, ni une persistance durable des cellules CAR-T *in vivo*. L'efficacité antitumorale de cette première génération de cellules CAR-T est donc assez décevante (Singh & McGuirk, 2020; Zhang et al., 2017).

Cellules CAR-T de 2^e et 3^e générations

Pour surmonter ces limitations, les cellules CAR-T de 2^e génération ont été développées, incorporant un domaine de costimulation en plus du domaine d'activation. Cette addition renforce le signal émis par CD3 ζ ce qui favorise la fonctionnalité et la prolifération des cellules CAR-T, ainsi que la production accrue de cytokines telles que l'interleukine (IL) 2, améliorant leur efficacité thérapeutique. Les cellules CAR-T de 3^e génération possèdent quant à elles deux domaines de costimulation (Singh & McGuirk, 2020; Zhang et al., 2017).

Les deux domaines de costimulation les plus couramment utilisés en clinique sont CD28 et 4-1BB. Le premier favorise la prolifération précoce et intense des cellules CAR-T après leur infusion, alors que le second induit une prolifération plus lente. De nombreux domaines de costimulation alternatifs sont actuellement à l'étude (Rafiq et al., 2020).

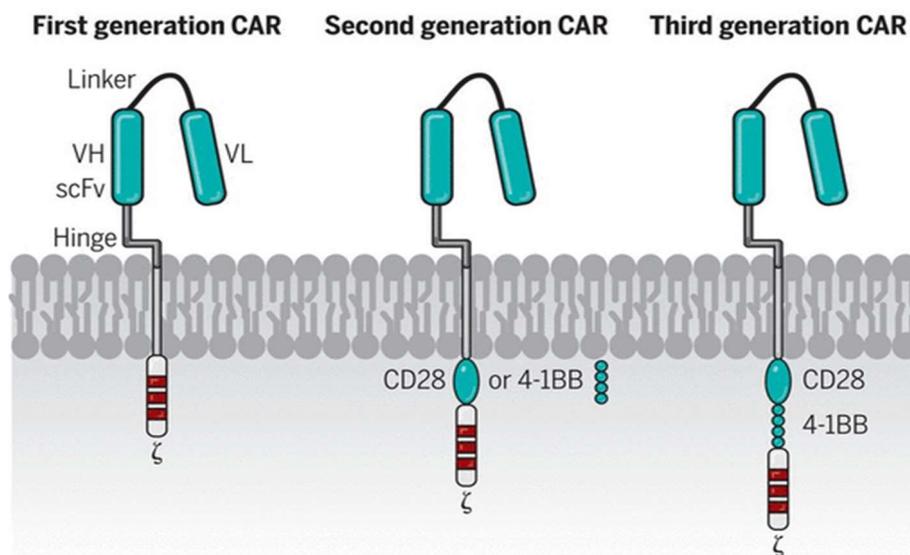


Figure 5 : Evolution des cellules CAR-T (June et al., 2018).

4.3. Fabrication

Actuellement, les cellules CAR-T sont principalement fabriquées à partir des lymphocytes T du patient lui-même, dans une approche dite autologue. Le processus de fabrication de ces cellules débute donc par la collecte des globules blancs du patient à partir de son sang périphérique (Wang & Rivière, 2016) via **leucaphérèse**, une technique de séparation du sang qui permet d'isoler et de collecter une sous-population cellulaire d'intérêt. Les constituants qui ne sont pas utilisés durant la suite du processus sont reperfusés au patient. Les globules blancs collectés subissent quant à eux une étape de lavage afin d'éliminer certaines impuretés telles que les anticoagulants utilisés pendant la procédure de prélèvement (Abou-el-Enein et al., 2021; Levine et al., 2017).

Il est important de noter que le produit de la leucaphérèse obtenu chez les patients atteints d'un cancer peut présenter une variabilité importante en termes de qualité et de composition. Pour garantir la qualité des cellules CAR-T produites, il est souvent recommandé d'ajouter une étape supplémentaire visant à purifier davantage ce produit, ainsi qu'à sélectionner et enrichir les sous-populations de lymphocytes T d'intérêt (Abou-el-Enein et al., 2021; Levine et al., 2017).

Une fois un produit purifié et viable obtenu, l'étape suivante est l'**activation**, *in vitro*, des lymphocytes T sélectionnés. Celle-ci est généralement réalisée en utilisant des billes recouvertes de MAb anti-CD3 et anti-CD28, parfois en présence d'IL-2 (Vormittag et al., 2018), puisque cet environnement stimulant favorise l'expansion des lymphocytes T et les prépare à l'étape de transduction. Il est possible d'ajuster certains paramètres de cette phase pour orienter la différenciation des lymphocytes T vers un phénotype particulier (Abou-el-Enein et al., 2021; Larson & Maus, 2021).

L'étape de **transduction** vise à transférer efficacement le gène codant pour le CAR dans les lymphocytes T activés (Levine et al., 2017). Dans la majorité des cas, cette transduction est réalisée à l'aide de vecteurs viraux spécifiquement modifiés pour transporter le gène du CAR. Parmi ces vecteurs, les gammaretrovirus et les lentivirus sont les plus fréquemment employés. L'intérêt des vecteurs viraux réside dans leur capacité à intégrer de manière efficace leur matériel génétique dans le génome des lymphocytes T, assurant ainsi une expression stable et durable du transgène. Les lentivirus sont particulièrement intéressants dans ce contexte étant donné qu'ils sont capables d'infecter aussi bien les cellules en état de repos que les cellules en division, et qu'ils présentent un meilleur profil de sécurité par rapport aux gammaretrovirus (Mohanty et al., 2019; Vormittag et al., 2018; Wang & Rivière, 2016).

Cependant, les approches virales présentent certaines limites, notamment en termes de coût et de temps de production (Larson & Maus, 2021). Afin de surmonter ces limitations, des méthodes de transfection non virales sont actuellement étudiées dans des essais cliniques. Parmi ces méthodes, les vecteurs basés sur le système transposon/transposase, tels que *Sleeping Beauty* et *PiggyBac*, ont déjà produit des résultats prometteurs (Mohanty et al., 2019; Vormittag et al., 2018).

Après leur formation, les cellules CAR-T entrent dans une phase de **prolifération**, facilitée par l'utilisation d'un système de culture adapté. Différents types de systèmes de culture sont disponibles, offrant différents degrés d'automatisation. Ces systèmes sont notamment conçus pour permettre les échanges gazeux nécessaires, et favorisent ainsi la multiplication des cellules CAR-T. Cette étape est cruciale pour obtenir une quantité suffisante de cellules thérapeutiques (Levine et al., 2017; Wang & Rivière, 2016).

Une fois la quantité souhaitée de cellules CAR-T atteinte, ces cellules sont collectées et préparées en vue de leur administration au patient. Tout d'abord, les billes recouvertes de MAb sont retirées de la préparation en utilisant un puissant champ magnétique. Ensuite, les cellules CAR-T sont soumises à un processus de lavage minutieux afin d'éliminer les résidus et les impuretés. Finalement, les cellules CAR-T sont concentrées en un volume apte à être infusé au patient et cryoconservées en attendant leur administration. Il est important de noter que de nombreux contrôles qualité sont réalisés durant l'entièreté du processus de fabrication afin de garantir la qualité et la sécurité du produit final (Abou-el-Enein et al., 2021; Levine et al., 2017).

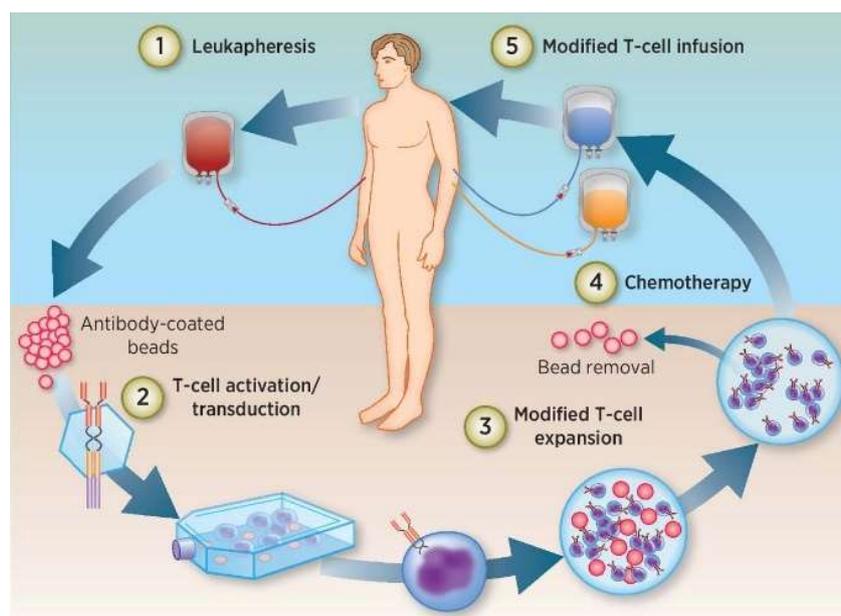


Figure 6 : Processus de fabrication des cellules CAR-T (Maus & June, 2016)

Avant la **réinjection** des cellules CAR-T prêtes à l'emploi, une chimiothérapie diminuant le nombre de lymphocytes T endogènes est administrée au patient afin d'éviter un rejet de celles-ci par le système immunitaire du patient et d'améliorer l'activité et la prolifération en condition réelle des cellules CAR-T administrées (Mikkilineni & Kochenderfer, 2021).

4.4. Mécanisme d'action

Chez les individus en bonne santé, les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle essentiel dans la surveillance immunitaire en ciblant et en éliminant spécifiquement les cellules malades ou infectées. Ce processus repose sur la mise en place d'une synapse immunologique (SI) spécifique, qui se forme notamment lorsque le TCR se lie à l'antigène présenté par le CMH à la surface des cellules tumorales. Une fois leur cible reconnue, les lymphocytes T s'activent, prolifèrent, et libèrent une série de facteurs solubles qui leur permettent de garder les cellules malades sous contrôle (Benmebarek et al., 2019).

Cependant, il existe des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses peuvent échapper à la surveillance immunitaire. Par exemple, elles peuvent réguler à la baisse l'expression des molécules du CMH, rendant difficile leur reconnaissance par les lymphocytes T. De plus, les cellules tumorales peuvent diminuer l'expression des molécules de costimulation et augmenter l'expression de molécules inhibitrices à leur surface, ce qui entrave l'activation efficace des lymphocytes T contre ces cellules malades (Beatty & Gladney, 2015).

Les cellules CAR-T ont la capacité de contourner certains de ces mécanismes d'échappement immunitaire. En effet, les CAR sont spécialement conçus pour intégrer un scFv en tant que domaine de reconnaissance. Ainsi, les cellules exprimant ces récepteurs sont capables de reconnaître directement et spécifiquement les cellules tumorales, sans dépendre du CMH. De plus, les CAR de deuxième génération sont équipés d'un domaine de costimulation intégré dans leur structure. Les cellules CAR-T reçoivent donc des signaux de coactivation indépendamment des molécules de costimulation exprimées par les cellules tumorales, augmentant ainsi leur fonctionnalité, leur persistance et leur prolifération *in vivo* (June et al., 2018; Rafiq et al., 2020).

Malgré ces modifications, les cellules CAR-T utilisent un mécanisme de signalisation similaire à ceux des lymphocytes T cytotoxiques, et la formation d'une SI stable est, dans ce cas-ci également, un prérequis essentiel pour que ces cellules modifiées puissent exercer leur fonction lytique. Toutefois, des différences au niveau de la structure de la SI formée ont été observées. Celles-ci se traduisent notamment par une dissociation plus rapide des cellules CAR-T de leur

cible, une émission de signal de plus courte durée et une livraison accélérée des granules lytiques par ces cellules effectrices (Benmebarek et al., 2019; Li et al., 2020).

Les cellules CAR-T, tout comme les lymphocytes T cytotoxiques classiques, exercent leurs fonctions cytolytiques en utilisant deux voies principales : la diffusion de granules cytotoxiques et la voie Fas/FasL. Ces mécanismes agissent en synergie pour induire un contrôle puissant et durable des cellules tumorales (Benmebarek et al., 2019; Lemoine et al., 2021) :

- La première voie implique la libération de perforines et de granzymes par les cellules CAR-T. Une fois leur cible reconnue, les cellules CAR-T libèrent une quantité importante de granules cytotoxiques dans la fente synaptique. La perforine forme des pores sur la membrane de la cellule tumorale, permettant aux granzymes pro-apoptotiques d'entrer dans le cytoplasme de la cellule cible. Cette voie permet donc la lyse rapide et ciblée des cellules tumorales.
- La deuxième voie importante est la voie Fas/FasL. La liaison du ligand de Fas (FasL) au récepteur Fas sur la cellule cible déclenche une cascade de réactions intracellulaires complexes conduisant au clivage de la caspase 3, et donc à l'apoptose des cellules cibles. Bien que cette voie soit moins rapide que la diffusion de granules cytotoxiques, des effets synergiques entre les deux mécanismes ont été observés, où FasL facilite l'action lytique des cellules CAR-T même lorsque la libération de granules cytotoxiques est limitée ou entravée.

Enfin, il est important de noter que les cellules CAR-T peuvent également renforcer leur effet antitumoral en agissant sur certaines cellules composant le ME tumoral via la sécrétion de cytokines telles que l'interféron- γ (IFN- γ) (Benmebarek et al., 2019; Lemoine et al., 2021).

5. LES CELLULES CAR-T DANS LE MM

5.1. BCMA comme cible

Le **BCMA**, également connu sous le nom de CD269, est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la superfamille des récepteurs au facteur de nécrose tumorale. Au sein de cette superfamille nous retrouvons également BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*) et TACI (*transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor*). Ces trois récepteurs sont exprimés par les cellules de la lignée B, à des niveaux différents selon leur stade de différenciation. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation de la prolifération, de la survie et de la différenciation de ces cellules, en se liant à leurs activateurs biologiques, BAFF et APRIL (*a proliferation-inducing ligand*) (Cho et al., 2018; Dhakal et al., 2021).

Dans le contexte du MM, les plasmocytes malins expriment généralement BCMA de manière uniforme et à des niveaux plus élevés que les cellules saines (Carpenter et al., 2013). Cela a pour conséquence, en plus de favoriser davantage la survie et la prolifération de ces cellules, d'accroître l'expression de gènes tels que ceux contribuant à l'angiogenèse, à la dissémination métastatique et à la création d'un ME tumoral immunosuppresseur. L'activation du BCMA est donc directement liée à la progression du MM (Cho et al., 2018; Nobari et al., 2022).

En termes d'expression, le BCMA voit son niveau augmenter avec la différenciation des cellules B. Il est détectable à la surface des plasmoblastes et des plasmocytes, qu'ils soient sains ou malins, mais pas au niveau des lymphocytes B naïfs, des cellules souches hématopoïétiques et des tissus non hématopoïétiques (Nobari et al., 2022; B. Yu et al., 2020). C'est particulièrement ce spectre d'expression spécifique et limité qui confère au BCMA son potentiel prometteur en tant que cible thérapeutique, puisqu'il offre la possibilité d'attaquer de manière préférentielle les plasmocytes malins tout en préservant au maximum les cellules saines, et ce chez pratiquement tous les patients atteints de MM. De plus, la densité plus élevée en BCMA sur les plasmocytes malins, son lien direct avec la progression de la maladie, et le fait qu'il ne soit pas essentiel à l'homéostasie des cellules B renforcent davantage cet intérêt (Shah et al., 2020).

Au moment de la rédaction de ce mémoire, deux cellules CAR-T anti-BCMA ont déjà reçu une AMM conditionnelle par l'EMA pour la prise en charge des patients adultes atteints de MMRR ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un PI et un MAb anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Ces cellules CAR-T sont l'ide-cel (Abecma®) et le cilta-cel (Carvykti®) (EMA, 2023).

En termes de structure, l'ide-cel et le cilta-cel sont tous deux des cellules CAR-T de deuxième génération conçues à partir de lymphocytes T autologues humains, génétiquement modifiés via l'utilisation d'un vecteur lentiviral codant pour un CAR capable de reconnaître spécifiquement le BCMA. Leur domaine intracellulaire est également similaire et comprend un domaine de signalisation CD3 ζ et un domaine de costimulation 4-1BB (EMA, 2023). La principale différence structurelle entre ces deux cellules CAR-T se situe au niveau du site de liaison à l'antigène. En effet, celui de l'ide-cel se compose d'un scFv d'origine murine ne pouvant cibler qu'un seul épitope de l'antigène BCMA, alors que celui du cilta-cel a la capacité de cibler deux épitopes de ce même antigène. Cela s'explique par l'architecture unique du site de liaison à l'antigène du cilta-cel qui contient deux fragments de chaînes lourdes dérivées d'anticorps de lamas (EMA, 2023; Xu et al., 2019).

5.2. Efficacité des cellules CAR-T anti-BCMA

L'efficacité et la sécurité de l'**ide-cel** ont été évaluées lors de l'essai **KarMMA** (NCT03361748), une étude de phase II multicentrique en un seul bras. Cette étude a inclus 140 patients adultes atteints de MMRR ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures contre le MM, dont un IMiD, un PI et un MAb anti-CD38, et dont la maladie avait progressé depuis le dernier traitement. Parmi les 140 patients enrôlés, 128 ont effectivement reçu le traitement par ide-cel. Avant l'administration de l'ide-cel, les patients ont été soumis à une phase de chimiothérapie lymphodéplétive comprenant du cyclophosphamide et de la fludarabine. Ensuite, une unique infusion d'ide-cel a été administrée à l'une des trois doses cibles suivantes : 150×10^6 , 300×10^6 , ou 450×10^6 cellules T viables CAR⁺ (Munshi et al., 2021).

En ce qui concerne le **cilta-cel**, l'évaluation de son efficacité et de sa sécurité a notamment été réalisée dans l'essai **CARTITUDE-1** (NCT03548207), une étude de phase Ib/II multicentrique en un seul bras. Pour cette étude, 113 adultes atteints de MMRR ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, incluant un IMiD, un PI et un MAb anti-CD38, et dont la maladie avait progressé depuis le dernier traitement, ont été enrôlés. Parmi les 113 patients recrutés, 97 ont reçu le traitement par cilta-cel. Ces patients ont été soumis à une phase de chimiothérapie lymphodéplétive similaire à celle de l'essai KarMMA, puis ont reçu une infusion de cilta-cel à une dose cible de $0,75 \times 10^6$ cellules T viables CAR⁺/kg (Berdeja et al., 2021).

Le critère d'évaluation principal de ces deux études était l'ORR, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse partielle (PR) ou supérieure selon les critères de l'IMWG (Berdeja et al., 2021; S. Kumar et al., 2016; Munshi et al., 2021).

Les résultats d'efficacité des études KarMMa et CARTITUDE-1, respectivement repris dans l'annexe 7 et 8, mettent en évidence l'efficacité des thérapies à base d'ide-cel et de cilta-cel dans le traitement du MMRR. En effet, les données montrent que ces thérapies sont capables d'induire des réponses profondes et durables chez des patients atteints par cette pathologie complexe et ayant été lourdement prétraités (Berdeja et al., 2021; Munshi et al., 2021).

Récemment, en juin 2023, les premiers résultats de **KarMMa-3** (NCT03651128) ont été publiés. KarMMa-3 est un essai de phase 3 multicentrique, ouvert et randomisé, dont l'objectif est de comparer l'ide-cel aux régimes thérapeutiques standards (RTS) actuellement utilisés chez les patients atteints de MMRR (Rodriguez-Otero et al., 2023). Le critère d'évaluation principal de cette étude est la PFS, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première apparition de progression de la maladie ou de décès toutes causes confondues, qui est évaluée sur base des critères établis par l'IMWG (Kumar et al., 2016; Rodriguez-Otero et al., 2023).

Au total, 386 patients âgés de 18 ans et plus qui avaient reçu entre deux et quatre lignes de traitements antérieurs, comprenant notamment du daratumumab, un IMiD et un PI, ont été inclus dans l'étude. Ces patients étaient tous réfractaires à leur dernier traitement et leur score de performance, selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*, était de 0 ou 1. La randomisation a été réalisée selon un ratio de 2:1, avec 254 patients assignés au groupe ide-cel et 132 patients assignés au groupe RTS (Rodriguez-Otero et al., 2023).

Toutes les données d'efficacité de cette étude ont été analysées en utilisant le principe de l'*intention-to-treat*. Le suivi médian des patients pendant cette étude a été de 18,6 mois (Rodriguez-Otero et al., 2023).

Dans le groupe ide-cel, les patients ont été randomisés pour recevoir une seule infusion de cette thérapie, à une dose variant entre 150×10^6 et 450×10^6 cellules T viables CAR⁺. Avant l'administration de l'ide-cel, les patients ont subi une phase de chimiothérapie lymphodéplétive à base de cyclophosphamide et de fludarabine. Les cellules CAR-T utilisées dans l'infusion ont été produites à partir des lymphocytes T de chaque patient (Rodriguez-Otero et al., 2023).

Dans le groupe RTS, les patients étaient prévus pour recevoir l'un des cinq traitements standards préalablement sélectionnés, à savoir daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone ; daratumumab, bortézomib et dexaméthasone ; ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone ; carfilzomib et dexaméthasone ; ou elotuzumab, pomalidomide et dexaméthasone. Le choix du traitement pour chaque patient a été réalisé avant la randomisation en tenant notamment compte du régime thérapeutique qu'ils avaient reçu le plus récemment (Rodriguez-Otero et al., 2023).

Le recours à différents schémas thérapeutiques comme comparateurs dans cette étude permet de refléter au mieux la pratique clinique actuelle où il n'existe actuellement pas de consensus sur une association médicamenteuse unique établie comme standard de référence pour ces patients atteints de MM multi-réfractaires (Rajkumar, 2022; Vekemans et al., 2020).

Les résultats intermédiaires de l'étude KarMMA-3 ont révélé des différences significatives entre le groupe ide-cel et le groupe des RTS. La PFS était significativement plus longue dans le groupe ide-cel, avec une médiane de 13,3 mois, comparée à seulement 4,4 mois dans le groupe RTS. Le rapport de risque était de 0,49 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,38 à 0,65), avec une p-valeur <0,001 (Rodriguez-Otero et al., 2023).

En ce qui concerne la réponse au traitement, l'ide-cel a également montré une efficacité supérieure. Dans le groupe ide-cel, 71 % des patients ont présenté au moins une PR, tandis que seulement 42 % des patients du groupe RTS ont atteint ce critère de réponse. Le rapport de cotes est de 3,47 (IC à 95 % : 2,24 à 5,39), avec une p-valeur <0,001. De plus, le pourcentage de patients atteignant une réponse complète (CR) était plus élevé dans le groupe ide-cel (39 %) que dans le groupe RTS (5 %) (Rodriguez-Otero et al., 2023).

La durée médiane de réponse était également plus favorable dans le groupe ide-cel, avec une médiane de 14,8 mois, tandis qu'elle était de 9,7 mois dans le groupe RTS. En outre, un statut MRD négatif dans les 3 mois avant l'apparition d'au moins une CR a été observée chez 20 % des patients du groupe ide-cel, comparativement à seulement 1 % des patients du groupe RTS. Les données de survie sont encore immatures (Rodriguez-Otero et al., 2023).

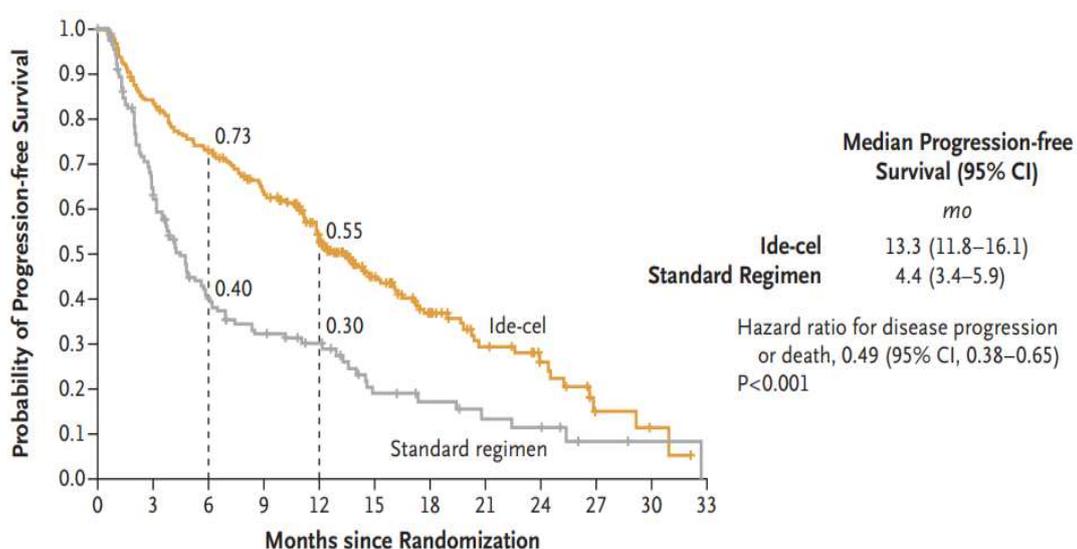


Figure 7 : PFS lors de l'essai KarMMA-3 (Rodriguez-Otero et al., 2023)

Les résultats de l'étude KarMMa-3 démontrent donc de manière convaincante que l'ide-cel offre une efficacité supérieure par rapport aux RTS chez les patients atteints de MMRR. L'ide-cel a montré une prolongation significative de la PFS et a conduit à un pourcentage plus élevé de réponse, y compris des réponses plus profondes, et ce à la suite d'une seule injection de cette thérapie immunitaire. L'ide-cel semble donc offrir une nouvelle option prometteuse pour les patients atteints de MMRR difficile à traiter (Rodriguez-Otero et al., 2023).

C'est également en juin 2023 que les premiers résultats de **CARTITUDE-4** (NCT04181827) ont été publiés. CARTITUDE-4 est une étude de phase 3 multicentrique, ouverte et randomisée dont le but est de comparer le cilta-cel à deux RTS (pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone ou daratumumab, pomalidomide, dexaméthasone) utilisés chez les patients atteints de MM réfractaires au lénalidomide, ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures. Le critère d'évaluation principal de cette étude est également la PFS (San-Miguel et al., 2023).

Tableau 1: résumé des données d'efficacité du cilta-cel comparé aux RTS dans CARTITUDE-4 (San-Miguel et al., 2023)

	<i>Cilta-cel</i>	<i>RTS</i>	<i>Rapport de cotes (IC à 95%)</i>
<i>ORR</i>	84,6 %	67,3 %	3,0 (1,8 – 5,0)
<i>CR ou mieux</i>	73,1 %	21,8 %	10,3 (6,5 – 16,4)
<i>Très bonne PR ou mieux</i>	81,2 %	45,5 %	5,9 (3,7 – 9,4)
<i>12 mois de durée de réponse</i>	84,7 %	63,0 %	
<i>Statut MRD négatif</i>	60,6 %	15,6 %	8,7 (5,4 – 13,9)
<i>12 mois de PFS</i>	75,9 %	48,6 %	
<i>Temps médian jusqu'à la première réponse</i>	2,1 mois	1,2 mois	
<i>Temps médian jusqu'à la meilleure réponse</i>	6,4 mois	3,1 mois	

Les résultats de CARTITUDE-4 ont démontré que le cilta-cel améliorerait de manière significative la PFS par rapport aux RTS. De plus, des taux de réponse plus élevés, des réponses plus marquées et durables, ainsi qu'une augmentation du nombre de patients MRD négatifs ont été observés lors de l'utilisation du cilta-cel (San-Miguel et al., 2023). Bien que les résultats de cette étude ne soient pas analysés en détail ici en raison de contraintes d'espace, ils confirment que le cilta-cel pourrait également constituer une option thérapeutique importante pour les patients atteints de MMRR, et ce dès la première rechute.

Toutefois, malgré ces résultats remarquables, les cellules CAR-T doivent encore faire face à de nombreux défis avant que leur utilisation à plus large échelle, tant dans le traitement du MM que dans d'autres types de cancers, ne puisse être envisagée (Sternier & Sternier, 2021).

5.3. Limites des cellules CAR-T anti-BCMA

5.3.1. Toxicités

Toxicités *on-target on-tumor*

Les toxicités *on-target on-tumor* associées aux cellules CAR-T résultent de l'interaction entre les CAR et les ATI présents à la surface des cellules cancéreuses. Cette interaction entraîne l'activation des cellules CAR-T qui libèrent ensuite diverses cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ . Bien que ces cytokines jouent un rôle essentiel dans l'efficacité thérapeutique de ces thérapies (Benmebarek et al., 2019; Singh & McGuirk, 2020), leur libération peut également entraîner une activation excessive d'autres cellules immunitaires, conduisant ainsi à une libération massive de cytokines. Ce phénomène se traduit couramment par l'apparition de CRS et/ou de toxicités neurologiques (García-Guerrero et al., 2020).

Le **CRS** est la toxicité associée aux cellules CAR-T la plus fréquemment observée. Il est caractérisé par une libération rapide et abondante de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, l'IL-10, et l'IFN- γ , résultant de l'hyperactivation du système immunitaire. L'IL-6 en particulier joue un rôle central dans la pathogenèse du CRS et est impliquée dans l'apparition de nombreux symptômes associés à cette toxicité (Lee et al., 2014; Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

Les manifestations cliniques du CRS apparaissent généralement dans les deux semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T, et la sévérité de cet effet indésirable peut varier, allant de formes légères à des cas plus graves mettant en jeu le pronostic vital. L'un des critères diagnostiques clés du CRS est la présence de fièvre. Dans les formes bénignes, cette fièvre peut s'accompagner de symptômes tels que fatigue, céphalées, éruptions cutanées, diarrhée, ainsi que des douleurs articulaires et musculaires. Dans les cas les plus graves, les patients présentent une fièvre élevée associée à une hypotension, pouvant évoluer vers une réponse inflammatoire systémique incontrôlée. Cette réponse inflammatoire peut entraîner des complications importantes, notamment un état de choc circulatoire, une fuite vasculaire, une hypoxie, une coagulation intravasculaire disséminée et une défaillance de plusieurs organes (Lee et al., 2014; Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

Il est intéressant de noter que le risque d'apparition et la sévérité du CRS peuvent être influencés par différents facteurs, notamment la charge tumorale du patient, la dose de cellules CAR-T administrée, ainsi que le degré d'activation et de prolifération de ces cellules thérapeutiques (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

Dans une méta-analyse regroupant les résultats de 27 études individuelles portant sur 23 cellules CAR-T anti-BCMA différentes, l'incidence moyenne du CRS était de 80,3 % chez les patients traités avec cette thérapie immunitaire (Roex et al., 2020). Des résultats similaires ont été observés dans les études KarMMa-3 et CARTITUDE-4 (Rodriguez-Otero et al., 2023; San-Miguel et al., 2023).

Tableau 2 : CRS dans KarMMa-3 et CARTITUDE-4 (Rodriguez-Otero et al., 2023; San-Miguel et al., 2023)

	<i>Ide-cel</i>	<i>Cilta-cel</i>
<i>Essai clinique</i>	KarMMa-3	CARTITUDE-4
<i>Patients traités</i>	225	176
<i>CRS de tout grade</i>	88 %	76,1 %
<i>CRS de grade ≥ 3</i>	5 %	1,1 %
<i>Durée moyenne avant apparition</i>	1 jour	8 jours
<i>Durée moyenne</i>	3,5 jours	3 jours

Afin de standardiser l'évaluation de la sévérité du CRS, l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) a mis en place une échelle de gradation qui permet de classer les toxicités du CRS en 4 grades en fonction de critères cliniques spécifiques et des interventions nécessaires pour gérer ce trouble chez les patients. L'utilisation de ce système de gradation permet donc aux professionnels d'évaluer de manière objective la sévérité du CRS et d'adapter la prise en charge en conséquence (Lee et al., 2019).

Pour la prise en charge des CRS de bas grade, une prise en charge thérapeutique conventionnelle est généralement suffisante, et peut inclure l'utilisation d'antipyrétiques et d'antihistaminiques et l'administration de fluide. De plus, la surveillance régulière des signes vitaux et la recherche d'une éventuelle infection sous-jacente sont également des aspects importants de la prise en charge. Dans les cas de CRS plus sévères, qui nécessitent une intervention médicale plus intensive, des mesures spécifiques doivent être prises pour gérer l'hypotension et l'hypoxie. Dans ces situations, l'administration de médicaments immunosuppresseurs tels que le tocilizumab, un MAb antagoniste des récepteurs de l'IL-6, peut être recommandée pour bloquer l'action des cytokines pro-inflammatoires. De plus, dans certains cas graves, des corticostéroïdes à haute dose peuvent également être utilisés pour réduire l'inflammation et les symptômes associés. Il est toutefois essentiel de trouver le bon équilibre entre la gestion des effets secondaires et le maintien de l'efficacité antitumorale des cellules CAR-T. Dans tous les cas, une surveillance étroite et régulière des patients est cruciale pour détecter et traiter rapidement les signes de toxicité (Lee et al., 2019; Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

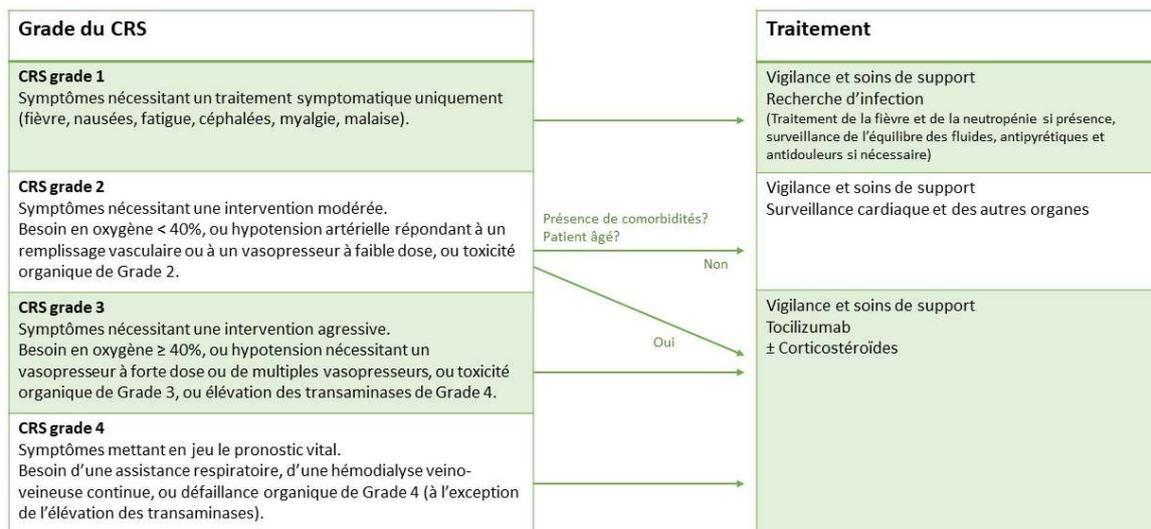


Figure 8 : Gradation du CRS (Lee et al., 2014, 2019)

La physiopathologie du syndrome de **neurotoxicité** associé à l'utilisation de cellules immunitaires effectrices (**ICANS**) n'est pas entièrement comprise à ce stade. Cependant, il est suggéré que l'inflammation systémique et les niveaux élevés de cytokines circulantes, résultant de l'activation intense des cellules CAR-T, jouent également un rôle dans le développement de cette complication. De fait, l'inflammation favorise l'activation des cellules endothéliales et la perturbation de la barrière hémato-encéphalique, permettant ainsi aux cytokines pro-inflammatoires d'accéder plus facilement au système nerveux central et de contribuer à la neurotoxicité (Neelapu, 2019; Siegler & Kenderian, 2020).

La neurotoxicité se manifeste généralement pendant ou peu de temps après le CRS, bien qu'elle puisse également survenir, dans de rares cas, indépendamment de ce syndrome (Brudno & Kochenderfer, 2019). Les symptômes varient d'un patient à l'autre, allant de manifestations légères à des formes plus complexes et sévères, et parfois même mortelles. Les symptômes légers peuvent inclure la confusion, la désorientation, l'aphasie, la somnolence et une légère encéphalopathie. En revanche, les formes plus sévères peuvent se manifester par des convulsions, une altération de l'état mental, une augmentation de la pression intracrânienne et un œdème cérébral. Bien que la plupart des symptômes soient réversibles, il est important de noter que certains décès ont été signalés chez les patients présentant un œdème cérébral (Neelapu et al., 2018).

Dans ce cas-ci les facteurs de risque comprennent une charge tumorale élevée, la présence d'un CRS rapide et sévère, ou la présence de troubles neurologiques préexistants. Il semblerait également que les éléments composant le CAR puissent jouer un rôle dans ce contexte, mais de plus amples études sont nécessaires pour mieux apprécier ce point (Rice et al., 2019).

La méta-analyse mentionnée précédemment a également examiné l'incidence des ICANS chez les patients recevant des cellules CAR-T ciblant le BCMA. Selon cette étude, l'incidence moyenne était de 14,1 % (Roex et al., 2020). Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans l'étude KarMMa-3 (Rodriguez-Otero et al., 2023). Cependant, il est important de noter que les taux d'ICANS, ainsi que d'autres effets secondaires tels que les neutropénies et le CRS, étaient plus faibles dans l'étude CARTITUDE-4 que dans l'étude CARTITUDE-1 ce qui suggère un meilleur profil d'effets secondaires pour le cilta-cel lorsqu'il est utilisé de manière plus précoce dans le traitement du MMRR (San-Miguel et al., 2023).

Tableau 3: ICANS dans KarMMa-3 et CARTITUDE-4 (Rodriguez-Otero et al., 2023; San-Miguel et al., 2023)

	<i>Ide-cel</i>	<i>Cilta-cel</i>
<i>Essai clinique</i>	KarMMa-3	CARTITUDE-4
<i>Patients traités</i>	225	176
<i>ICANS de tout grade</i>	15 %	4,5 %
<i>ICANS de grade ≥ 3</i>	3 %	0,1 %
<i>Durée moyenne avant apparition</i>	3 jours	9,5 jours
<i>Durée moyenne</i>	2 jours	2 jours

L'ASTCT a également mis en place un système de gradation permettant d'évaluer et de classer la sévérité des ICANS. Ce système utilise une évaluation de l'encéphalopathie (score ICE) qui prend en compte cinq éléments clés : l'orientation, la dénomination, la réponse aux commandes, l'écriture et l'attention. Les patients sont ensuite classés en fonction du symptôme le plus grave attribuable à l'ICANS selon cinq domaines spécifiques : le score ICE, le niveau de conscience, les convulsions, les anomalies motrices et l'augmentation de la pression intracrânienne (Lee et al., 2019; Neelapu et al., 2018).

La prise en charge des ICANS dépend de la gravité des symptômes. Pour les grades 1 et 2, des traitements de soutien et des examens diagnostiques sont recommandés. Le lévétiracétam peut être utilisé en prophylaxie pour éviter l'apparition de crises d'épilepsie. Le tocilizumab peut être administré en cas de CRS concomitant mais n'est pas recommandé en son absence étant donné qu'il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et qu'il semble même augmenter la symptomatologie. Pour les grades 3 et 4, ce sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone qui sont utilisées. Les patients présentant une atteinte grave peuvent nécessiter une surveillance en unité de soins intensifs et une ventilation assistée (EMA, 2023).

Il convient de souligner qu'en plus des cas d'ICANS observés dans l'étude CARTITUDE-4, une série d'autres événements neurotoxiques, qui ne rentrent pas dans la définition des ICANS, ont été décrits. Parmi ces événements, on retrouve des troubles neurocognitifs, des altérations du mouvement et la paralysie de certains nerfs crâniens (San-Miguel et al., 2023). Ces manifestations supplémentaires soulignent la complexité et la diversité des effets neurotoxiques associés aux cellules CAR-T et mettent en évidence la nécessité d'une surveillance étroite et d'une gestion appropriée de ces complications.

Toxicités *on-target off-tumor*

Les toxicités *on-target off-tumor* résultent quant à elles de l'interaction entre les CAR et les ATI présents à la surface des cellules saines (García-Guerrero et al., 2020). Bien que le BCMA soit principalement exprimé par les plasmocytes malins, il est également présent sur les plasmoblastes et les plasmocytes sains (B. Yu et al., 2020), et il existe par conséquent un risque de développer des toxicités spécifiques liées à cette interaction (García-Guerrero et al., 2020).

De fait, lorsque les cellules CAR-T anti-BCMA reconnaissent les plasmocytes exprimant BCMA, qu'ils soient ou non malins, elles s'activent et détruisent ces cellules immunitaires. Cette destruction entraîne une aplasie profonde des plasmocytes, ce qui conduit à une diminution de la production d'Ig et donc à l'apparition d'une **hypogammaglobulinémie**. En conséquence, les patients peuvent présenter un déficit immunitaire et une susceptibilité accrue aux **infections** (Brudno & Kochenderfer, 2019; Wudhikarn & Perales, 2022).

Il est donc crucial de surveiller attentivement les niveaux d'Ig et de prendre des mesures appropriées pour gérer l'hypogammaglobulinémie chez les patients recevant des cellules CAR-T anti-BCMA, notamment via l'administration d'Ig exogènes (EMA, 2023).

5.3.2. Rechutes

Outre ces toxicités, un défi majeur pour les cellules CAR-T est le nombre significatif de cas de rechutes observés lors du suivi à long terme. Cette persistance limitée des réponses thérapeutiques représente un réel problème clinique, puisque cela a pour conséquence de réduire l'efficacité globale de ces thérapies (Rafiq et al., 2020). Plusieurs mécanismes de résistance peuvent contribuer à ces rechutes.

Premièrement, la perte de BCMA peut survenir. Ce phénomène d'**échappement antigénique** est probablement lié à l'instabilité génomique des cellules du MM, où des mutations peuvent survenir et entraîner la perte de l'expression de BCMA. Ainsi, lors des traitements par cellules

CAR-T anti-BCMA il est possible que la pression de sélection exercée favorise l'émergence de cellules BCMA-négatives (D'Agostino & Raje, 2020). Quelques cas de délétion bi-allélique sur le chromosome 16, qui englobe le locus codant pour BCMA, ont d'ailleurs été signalés lors de rechutes après l'utilisation de cellules CAR-T anti-BCMA (Da Vià et al., 2021; Samur et al., 2021). Cependant, il est intéressant de noter que l'échappement antigénique semble être relativement rare dans le contexte des thérapies anti-BCMA, probablement en raison du rôle essentiel de ce récepteur dans la survie des plasmocytes (Manier et al., 2022).

Ensuite, un autre aspect à prendre en compte est le « *BCMA shedding* ». En effet, le BCMA peut être clivé de la surface des plasmocytes par l'action de la γ -sécrétase, ce qui entraîne la libération de BCMA soluble (sBCMA) dans le sang des patients. Cela pourrait avoir comme conséquence la réduction de l'efficacité des cellules CAR-T anti-BCMA via la diminution de la densité de BCMA à la surface des plasmocytes malins, et/ou la neutralisation du site de liaison à l'antigène de ces cellules modifiées (García-Guerrero et al., 2020). Toutefois, bien que l'on craigne que des niveaux élevés de sBCMA puissent interférer avec les cellules CAR-T, il n'existe à ce jour pas de preuves cliniques indiquant que les niveaux de sBCMA ont un impact négatif sur la fonctionnalité des cellules CAR-T (Manier et al., 2022).

Aussi, un potentiel problème supplémentaire est lié à l'**immunogénicité** des cellules CAR-T anti-BCMA. Actuellement, la plupart de ces cellules utilisent des scFv dérivés d'espèces non humaines, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire de l'hôte et la formation d'anticorps anti-CAR (Manier et al., 2022). Une étude récente portant sur des patients atteints de MMRR traités avec le cilta-cel a révélé que certains d'entre eux développaient des niveaux élevés d'anticorps anti-CAR après l'administration des cellules CAR-T. Parmi ces patients, la majorité a connu une rechute ou une progression de la maladie peu de temps après l'infusion des cellules CAR-T (Xu et al., 2019).

Par ailleurs, l'impact du **ME tumoral** sur la réponse aux immunothérapies et son influence sur la réponse à une immunothérapie ultérieure restent peu connus. Les modèles *in vivo* ont révélé une activité synergique des anticorps anti-PD-1 associés aux cellules CAR-T ciblant BCMA/SLAMF7, suggérant que les points de contrôle immunitaire peuvent affecter l'efficacité des cellules CAR-T. De même, plusieurs études ont montré que l'expansion de clusters de cellules T régulatrices est observée chez les patients résistants aux thérapies anti-BCMA. Des études supplémentaires seront donc nécessaires pour mieux comprendre le rôle du ME dans l'échec des thérapies ciblant BCMA, et le risque qui y est associé (Manier et al., 2022).

Enfin, l'épuisement des cellules CAR-T demeure un mécanisme potentiel majeur de rechute lors des thérapies par cellules CAR-T ciblant BCMA (Manier et al., 2022). Il est fort probable que la faculté des cellules CAR-T à persister *in vivo* soit grandement influencée par la qualité des lymphocytes T prélevés. Dans la vaste majorité des cas, les cellules CAR-T anti-BCMA sont produites à partir de lymphocytes T autologues, ce qui expose ces cellules à de nombreux facteurs pouvant altérer leur qualité et leur variabilité. Parmi ces facteurs, plusieurs études ont mis en évidence l'âge du patient, la compétence de son système immunitaire, le nombre de lignes de traitement antérieures reçues et l'état d'avancement de la maladie (D'Agostino & Raje, 2020; García-Guerrero et al., 2020). Ainsi, pour éviter ces rechutes, il est primordial de prendre en compte attentivement ces paramètres. De nombreuses études sont d'ailleurs en cours pour tenter de surmonter ces limitations et améliorer la persistance des cellules CAR-T anti-BCMA dans le traitement du MM (Teoh & Chng, 2021).

5.3.3. Accessibilité et coût

Enfin, l'un des derniers problèmes majeurs liés à l'utilisation des cellules CAR-T est leur coût élevé et leur accessibilité limitée. En mars 2021, l'ide-cel est devenue le premier traitement par cellules CAR-T à être approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour la prise en charge du MMRR. Son prix s'élève à près de 420 000 \$ par patient, sans compter les frais supplémentaires tels que ceux liés à l'hospitalisation ou à la gestion des effets indésirables (Mann & Comenzo, 2022).

Pour rendre cette thérapie plus accessible d'un point de vue économique, il est indispensable d'améliorer et d'automatiser de nombreuses étapes du processus de production des cellules CAR-T. Actuellement, le délai de production prolongé pose également problème puisque de nombreux patients en situation d'urgence thérapeutique décèdent avant même que leurs cellules CAR-T ne soient disponibles. De plus, la complexité de la production nécessite des centres spécialisés, et donc rares, ce qui limite encore davantage la disponibilité de ces thérapies. Ainsi, il n'est malheureusement pas certain que cette thérapie puisse être disponible à brève échéance pour tous les patients qui pourraient en bénéficier (Levine et al., 2017; Wang & Rivière, 2016).

6. DÉVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES

6.1. Amélioration des cellules CAR-T anti-BCMA

Les possibilités d'amélioration dans le domaine des cellules CAR-T semblent virtuellement infinies. Les avancées constantes dans la recherche permettent d'explorer de nouvelles voies et d'adopter des approches novatrices pour surmonter les défis associés aux cellules CAR-T. Face à la diversité des pistes d'amélioration, j'ai décidé de me concentrer spécifiquement sur les avancées déjà à l'étude pour les cellules CAR-T ciblant BCMA.

6.1.1. Surmonter les toxicités

En vue de surmonter les toxicités associées aux thérapies par cellules CAR-T, et donc d'améliorer leur sécurité et leur efficacité clinique, plusieurs approches sont en cours de développement. Parmi celles-ci, l'utilisation de gènes suicides, aussi appelés « *switches off* », offre des perspectives prometteuses (Yáñez et al., 2019; Yu et al., 2019).

Les gènes suicides sont des éléments insérés dans les cellules CAR-T qui permettent de déclencher l'élimination de ces cellules en cas d'effets indésirables ou de toxicités graves (Rafiq et al., 2020; Yu et al., 2019). Parmi les plus couramment utilisés, on retrouve :

- Le gène de la thymidine kinase du virus herpès simplex, qui, lorsqu'il est exprimé dans les cellules CAR-T, peut convertir le ganciclovir en un composé toxique inhibant la synthèse de l'ADN, entraînant ainsi la mort des cellules CAR-T par apoptose (Yu et al., 2019).
- L'iCasp9, un gène conçu pour coder une forme modifiée de la caspase 9 humaine, fusionnée à une protéine de liaison spécifique. Lorsqu'un inducteur chimique particulier, tel que l'AP1903, est administré, il provoque la dimérisation des domaines de la protéine de liaison. Cette dimérisation active la caspase 9, qui déclenche une cascade de signaux conduisant à l'apoptose des cellules CAR-T transduites (Gargett & Brown, 2014; Yu et al., 2019).
- Le récepteur du facteur de croissance épidermique tronqué (EGFRt), qui, une fois exprimé par les cellules CAR-T, peut être ciblé par le cetuximab, un MAb anti-EGFR, permettant ainsi l'élimination spécifique des cellules CAR-T via la CDC et l'ADCC (Yu et al., 2019).

Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer ces gènes suicides sur des cellules CAR-T destinées au traitement du MM (Teoh & Chng, 2021). Bien que ces approches se soient avérées efficaces dans certains contextes, elles présentent des limitations importantes. L'une des principales limites réside dans la perte permanente des cellules CAR-T. De plus,

interrompre brusquement un traitement chez des patients atteints d'une maladie à progression rapide peut être extrêmement risqué. Par conséquent, l'activation de ces gènes suicides doit rester une mesure de dernier recours (Rafiq et al., 2020; Sterner & Sterner, 2021).

Une approche innovante qui pourrait permettre de surmonter les limitations associées aux gènes suicides dans les cellules CAR-T serait l'utilisation du dasatinib. En effet, des études récentes ont montré que cet inhibiteur de la tyrosine kinase a la capacité d'interférer avec l'activité des cellules CAR-T en inhibant une protéine essentielle à leur activation, le LCK. Le dasatinib peut donc rapidement et temporairement empêcher l'activation des cellules CAR-T, ce qui offre une option réversible pour contrôler les effets indésirables, sans devoir passer par une élimination définitive des cellules CAR-T (Rafiq et al., 2020).

Toutefois, avant de chercher à annuler toute toxicité, il reste essentiel de mieux comprendre ces effets indésirables et de développer des approches visant à les prévenir. De nombreuses stratégies d'ingénierie sont également en développement dans le but d'améliorer la tolérance et la sécurité des cellules CAR-T (Rafiq et al., 2020; Sterner & Sterner, 2021).

6.1.2. Surmonter les rechutes

Bien que l'échappement antigénique ne soit pas la cause la plus fréquente de rechute dans le contexte du MM, l'amélioration des cellules CAR-T pour surmonter ce phénomène n'en reste pas moins une question importante (Teoh & Chng, 2021; van der Schans et al., 2020).

Une approche déjà à l'essai dans ce contexte consiste à combiner des CAR ciblant BCMA avec des CAR ciblant d'autres antigènes coexprimés au niveau des plasmocytes malins, tels que CD19, CD38 et SLAMF7. L'intérêt ici est que l'on sait que ces antigènes restent exprimés de manière stable, et ce même dans un environnement BCMA-négatif (Teoh & Chng, 2021). Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mettre en œuvre cette stratégie :

- L'infusion de plusieurs *pool* de cellules CAR-T ciblant des antigènes différents.
- L'infusion de *dual CAR-T cells*, qui comprennent deux CAR différents, chacun ciblant un antigène distinct.
- L'infusion de *tandem CAR-T cells*, qui comprennent un seul CAR, contenant deux scFv dirigés contre des antigènes distincts.

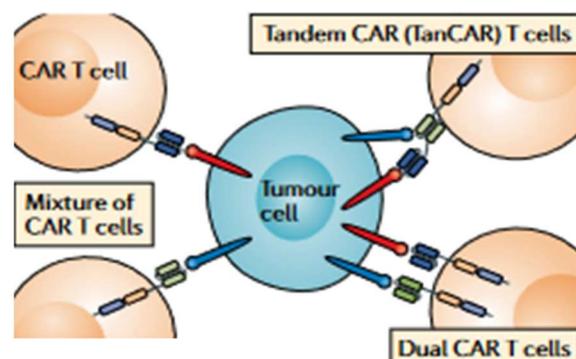


Figure 9 : approches pour surmonter l'échappement antigénique (Rafiq et al., 2020)

Chacune de ces approches présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Par exemple, le ciblage simultané de plusieurs antigènes avec des cellules CAR-T différentes permet un contrôle indépendant de l'expression des CAR sur les produits finaux. De plus, cette stratégie offre la possibilité d'une administration séquentielle des cellules CAR-T, ce qui peut réduire le risque de CRS sévère. Cependant, il est important de noter que cette approche pourrait entraîner des coûts plus élevés (van der Schans et al., 2020). En ce qui concerne les *dual CAR-T cells*, la principale difficulté réside dans le contrôle précis de l'expression de chaque CAR au sein des lymphocytes T. Cela est essentiel pour garantir leur efficacité optimale et minimiser les risques de résistance et d'échappement antigénique. Il est donc primordial de poursuivre les recherches pour mieux comprendre et optimiser ces approches afin de bénéficier pleinement de leur potentiel thérapeutique (Teoh & Chng, 2021; van der Schans et al., 2020).

Pour surmonter l'immunogénicité, et donc améliorer la persistance des cellules CAR-T dans l'organisme, une stratégie déjà mise en place lors d'essais cliniques est l'utilisation de scFv humains ou humanisés (Manier et al., 2022; Teoh & Chng, 2021). Cette approche pourrait en outre réduire la toxicité associée aux cellules CAR-T, puisque ces réponses indésirables de l'hôte sont associées à des effets secondaires liés aux cytokines (Sternier & Sternier, 2021).

Pour surmonter le défi du manque de persistance des cellules CAR-T dans le traitement du MMRR, des avancées significatives ont été réalisées en sélectionnant certains sous-types spécifiques de lymphocytes T dans le processus de fabrication. Des études précliniques ont en effet mis en évidence que l'élaboration de cellules CAR-T à partir de ces sous-types particuliers, qui se caractérisent par une capacité de multiplication accrue et un phénotype de sénescence plus tardif, améliorerait considérablement leur persistance et leur activité cytotoxique (D'Agostino & Raje, 2020).

Ainsi, une approche prometteuse dans la lutte contre le manque de persistance des cellules CAR-T est l'utilisation de bb21217. Ce dernier utilise la même construction de cellule CAR-T que l'ide-cel, aussi appelé bb2121, mais est cultivé avec l'inhibiteur de phosphoinositide-3-kinase (PI3K) bb007 pendant le processus de fabrication. Cela permet d'enrichir les cellules T avec un phénotype similaire à celui des cellules de mémoire, qui ont une capacité proliférative supérieure lors du transfert au patient. Les résultats d'un essai clinique de phase I ont été prometteurs, montrant un ORR de 84 %, avec une durée médiane de réponse de dix-sept mois chez les patients traités avec bb21217 (Manier et al., 2022).

6.1.3. Surmonter le manque d'accessibilité

Une stratégie prometteuse pour surmonter les défis relatifs à l'accessibilité des thérapies CAR-T autologues consiste à envisager l'utilisation de cellules CAR-T allogéniques. Cette approche se révèle particulièrement intéressante en raison de sa capacité à répondre à deux préoccupations cruciales : la disponibilité immédiate et la persistance accrue des cellules CAR-T. En effet, les cellules CAR-T allogéniques permettent de contourner les délais inhérents à la production sur mesure des cellules CAR-T et pourraient de plus rendre le traitement plus abordable et économique pour les patients (Teoh & Chng, 2021).

Parallèlement, il est tout aussi crucial de pallier le problème du manque de persistance des cellules CAR-T. Les lymphocytes T obtenus chez des patients âgés, en situation de progression de la maladie et ayant déjà été exposés à divers traitements potentiellement néfastes, pourraient en effet ne pas offrir une qualité optimale pour une thérapie CAR-T durable. Dans cette optique, les cellules CAR-T allogéniques semblent également représenter une solution prometteuse (D'Agostino & Raje, 2020).

Toutefois, l'utilisation de cellules CAR-T provenant de donneurs allogéniques est susceptible de mener à une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Les cellules CAR-T allogéniques perfusées sont également susceptibles d'être à l'inverse attaquées et éliminées par les cellules du système immunitaire de l'hôte. Des modifications génétiques supplémentaires doivent donc être réalisées au niveau de ces cellules CAR-T allogéniques avant qu'elles ne soient prêtes à l'emploi (Rafiq et al., 2020).

Une illustration concrète de cette approche est ALLO-715, une cellule CAR-T allogénique ciblant BCMA. ALLO-715 est équipé d'un scFv d'origine humaine et utilise 41BB comme domaine de costimulation. Pendant sa fabrication, le gène codant pour la chaîne constante alpha du TCR est désactivé pour minimiser le risque de GVHD. De plus, le gène CD52 est également désactivé, ce qui permet l'utilisation d'anticorps anti-CD52 pour éliminer les lymphocytes T de l'hôte et donc favoriser l'implantation des CAR-T allogéniques (Mailankody et al., 2023).

Une autre stratégie envisageable est l'utilisation de technologies innovantes. Par exemple, le FasT CAR de GraCell Bio permet une production accélérée de cellules CAR-T, en seulement quelques heures, et ouvre ainsi de nouvelles perspectives pour rendre cette thérapie plus accessible et adaptée aux patients présentant une progression rapide de la maladie (Teoh & Chng, 2021).

6.2. Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques représentent une classe émergente de thérapies ciblées qui offre une approche innovante pour prendre en charge les patients atteints de MM. Ces anticorps particuliers sont spécifiquement conçus pour se lier à la fois aux cellules malignes et aux cellules effectrices du système immunitaire. En agissant de cette manière, ils permettent la formation d'une SI entre les cellules ciblées, déclenchant ainsi l'activation des cellules immunitaires cytotoxiques et la destruction des cellules tumorales (Lancman et al., 2021).

L'EMA a déjà approuvé deux de ces anticorps bispécifiques pour le traitement du MMRR :

- Tout d'abord, le teclistamab, commercialisé sous le nom de Tecvayli®, conçu de manière à exprimer deux scFv distincts : un premier capable de reconnaître BCMA, et un second capable de reconnaître CD3, un composant invariable des TCR (EMA, 2023).
- Puis plus récemment, le talquetamab, commercialisé sous le nom de Talvey® (EMA, 2023). Le talquetamab, qui est également composé de deux scFv distincts, a la particularité de cibler d'une part CD3, et d'autre part le récepteur GPRC5D (récepteur couplé aux protéines G, famille C, groupe 5, membre D), qui est exprimé sur un grand nombre de plasmocytes malins, et de manière limitée au niveau des tissus non plasmatiques (Chari et al., 2022).

Ces thérapies ont toutes deux démontré des résultats prometteurs lors de leurs essais cliniques respectifs, avec des taux élevés de réponses profondes et durables chez des patients atteints de MMRR ayant déjà été lourdement prétraités. Bien que des effets toxiques aient été observés, ils étaient principalement de faible intensité et réversibles (Chari et al., 2022; Moreau et al., 2022; Schinke et al., 2023; Usmani et al., 2021). Il est intéressant de noter qu'une étude de phase 1b visant à évaluer la combinaison de ces 2 anticorps bispécifiques est actuellement en cours et que les premiers résultats sont encourageants (Cohen et al., 2023).

Les anticorps bispécifiques offrent certains avantages intéressants dans le traitement du MMRR. Leur disponibilité directe permet une administration rapide, ce qui est particulièrement bénéfique pour les patients présentant des formes avancées, ou d'évolution rapide, de la maladie. De plus, ils ont démontré un profil de tolérance favorable, ce qui les rend potentiellement accessibles à une population cible plus large, dont les patients plus âgés ou plus fragiles. Cependant, contrairement aux cellules CAR-T qui ne nécessitent qu'une administration unique, les anticorps bispécifiques doivent être administrés de manière plus fréquente, sur une période plus longue, ce qui peut être contraignant pour certains patients (Lancman et al., 2021).

Malgré cela, les avantages des anticorps bispécifiques en termes de disponibilité et de tolérance favorables en font une alternative prometteuse aux cellules CAR-T dans la prise en charge du MMRR. En combinant ces différentes approches thérapeutiques, il est possible de mieux répondre aux besoins spécifiques de chaque patient et d'améliorer ainsi significativement la prise en charge de cette maladie complexe (Lancman et al., 2021).

7. CONCLUSION

L'utilisation des cellules CAR-T anti-BCMA dans la prise en charge du MMRR constitue indéniablement une avancée majeure dans le domaine de l'immunothérapie anticancéreuse. En effet, le ciblage spécifique de BCMA confère aux cellules CAR-T la capacité de reconnaître et d'éliminer efficacement les plasmocytes malins. Les taux de réponse élevés observés lors des essais cliniques, incluant des réponses marquées et durables chez des patients lourdement prétraités, témoignent de l'efficacité de cette approche dans la lutte contre le MMRR, et ouvrent de nouvelles perspectives pour les patients confrontés à cette pathologie complexe.

Cependant, il est crucial de ne pas laisser l'enthousiasme suscité par ces avancées prometteuses occulter les défis et les limites que présente cette approche thérapeutique. L'un des principaux problèmes liés à l'utilisation de cellules CAR-T est celui de la toxicité. Le CRS et la toxicité neurologique sont des effets secondaires, potentiellement graves, qui peuvent survenir après l'infusion des cellules CAR-T. Bien que des progrès aient été réalisés dans la gestion de ces affections, il reste encore beaucoup à apprendre pour améliorer leur prévention et leur prise en charge tout en préservant l'efficacité du traitement.

Un autre défi majeur réside dans les rechutes observées chez certains patients traités avec des cellules CAR-T anti-BCMA. De fait, malgré leur efficacité initiale, les réponses obtenues grâce à cette thérapie cellulaire adoptive peuvent ne pas être durables, et la possibilité de rechute reste donc une préoccupation pour de nombreux patients. L'épuisement progressif des cellules CAR-T au fil du temps, leur immunogénicité, et le ME tumoral suppressif pourraient jouer un rôle clé dans cette persistance limitée des réponses thérapeutiques. Afin d'améliorer la persistance et l'efficacité des cellules CAR-T dans la lutte contre le MM, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes menant à ces rechutes et de développer des stratégies adaptées.

L'accessibilité aux thérapies CAR-T représente un troisième obstacle majeur à leur adoption généralisée. Actuellement, la production de ces thérapies adoptives demeure complexe et coûteuse, limitant ainsi l'accès des patients à cette approche prometteuse. Le temps de production prolongé peut être particulièrement préoccupant pour les patients atteints de MMRR, dont l'état de santé nécessite souvent une intervention rapide. De plus, le nombre limité de centres de production agréés pour les cellules CAR-T ajoute une contrainte supplémentaire.

Pour surmonter ce problème, des efforts doivent être déployés pour rendre la production de cellules CAR-T plus rapide et moins coûteuse. L'exploration de méthodes de production

innovantes, telles que l'utilisation de cellules CAR-T allogéniques, pourrait permettre une production à plus grande échelle, réduisant ainsi les coûts et augmentant l'accès aux traitements pour un plus grand nombre de patients. Les cellules CAR-T allogéniques, dérivées de donneurs sains, pourraient ainsi être utilisées de manière plus standardisée, offrant une alternative pour les patients dont les cellules ne peuvent être utilisées en raison de leur état de santé précaire ou d'un délai critique. Cependant, il est important de noter que les cellules CAR-T allogéniques doivent être génétiquement modifiées pour éviter le risque de GVHD.

Dans cette optique, les anticorps bispécifiques ont également émergé comme une alternative prometteuse aux cellules CAR-T. Ces thérapies ciblées peuvent être administrées plus rapidement et plus facilement et offrent ainsi une option thérapeutique directement disponible et mieux tolérée pour les patients plus fragiles ou dont la maladie est en progression rapide.

Enfin, il convient de souligner que la plupart des études sur les cellules CAR-T anti-BCMA ont été menées auprès de patients ayant déjà reçu de multiples traitements. Or, une administration précoce des cellules CAR-T, dès les premières rechutes par exemple, pourrait considérablement améliorer la persistance des réponses thérapeutiques et ainsi favoriser la survie des individus atteints de MM. Des recherches sont d'ailleurs en cours pour évaluer l'efficacité du cilta-cel et de l'ide-cel dans ce contexte.

En conclusion, les cellules CAR-T anti-BCMA représentent sans aucun doute une avancée majeure dans le traitement du MMRR. Leurs résultats prometteurs chez certains patients sont porteurs d'espoir et méritent d'être célébrés. Cependant, il est indispensable de maintenir une approche critique et réaliste face aux défis qui persistent. L'amélioration de la sécurité, la réduction des coûts et l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques sont autant de pistes de recherche qui méritent notre attention continue. En gardant un esprit critique et en poursuivant nos efforts, nous pourrions maximiser l'impact de cette avancée thérapeutique et offrir de meilleures perspectives de guérison à tous les patients atteints d'un cancer.

8. BIBLIOGRAPHIE

- Abou-el-Enein, M., Elsallab, M., Feldman, S. A., Fesnak, A. D., Heslop, H. E., Marks, P., Till, B. G., Bauer, G., & Savoldo, B. (2021). Scalable Manufacturing of CAR T Cells for Cancer Immunotherapy. *Blood Cancer Discovery*, 2(5), 408-422. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-21-0084>
- Al Hamed, R., Bazarbachi, A. H., Malard, F., Harousseau, J.-L., & Mohty, M. (2019). Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 9(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
- Beatty, G. L., & Gladney, W. L. (2015). Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(4), 687-692. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1860>
- Benmebarek, M.-R., Karches, C., Cadilha, B., Lesch, S., Endres, S., & Kobold, S. (2019). Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1283. <https://doi.org/10.3390/ijms20061283>
- Berdeja, J. G., Madduri, D., Usmani, S. Z., Jakubowiak, A., Agha, M., Cohen, A. D., Stewart, A. K., Hari, P., Htut, M., Lesokhin, A., Deol, A., Munshi, N. C., O'Donnell, E., Avigan, D., Singh, I., Zudaire, E., Yeh, T.-M., Allred, A. J., Olyslager, Y., ... Jagannath, S. (2021). Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): A phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*, 398(10297), 314-324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)
- Bladé, J., & Rosiñol, L. (2007). Complications of Multiple Myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21(6), 1231-1246. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.08.006>
- Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2019). Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Reviews*, 34, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>
- Burwick, N., & Sharma, S. (2019). Glucocorticoids in multiple myeloma: Past, present, and future. *Annals of Hematology*, 98(1), 19-28. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3465-8>
- Carpenter, R. O., Evbuomwan, M. O., Pittaluga, S., Rose, J. J., Raffeld, M., Yang, S., Gress, R. E., Hakim, F. T., & Kochenderfer, J. N. (2013). B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*, 19(8), 2048-2060. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>
- CBIP. (2023). *Centre belge d'information pharmacothérapeutique*. Résumé des caractéristiques du produit. <https://www.cbip.be/fr/> consulté le 4 juin 2023
- Chari, A., Minnema, M. C., Berdeja, J. G., Oriol, A., van de Donk, N. W. C. J., Rodríguez-Otero, P., Askari, E., Mateos, M.-V., Costa, L. J., Caers, J., Verona, R., Girgis, S., Yang, S., Goldsmith, R. B., Yao, X., Pillarisetti, K., Hilder, B. W., Russell, J., Goldberg, J. D., & Krishnan, A. (2022). Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(24), 2232-2244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204591>

- Cho, S.-F., Anderson, K. C., & Tai, Y.-T. (2018). Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma : Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01821>
- Cohen, Y. C., Morillo, D., Gatt, M. E., Sebag, M., Kim, K., Min, C.-K., Oriol, A., Ocio, E. M., Yoon, S.-S., Mateos, M.-V., Chu, M., Rodríguez-Otero, P., Avivi, I., Guo, Y., Krevvata, M., Peterson, M. R., Beelen, M. J., Vanak, J., Banerjee, A., & Magen, H. (2023). 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). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), 8002-8002. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8002
- Cowan, A. J., Green, D. J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D. G., Holmberg, L. A., Tuazon, S., Gopal, A. K., & Libby, E. N. (2022). Diagnosis and Management of Multiple Myeloma : A Review. *JAMA*, 327(5), 464. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- Da Vià, M. C., Dietrich, O., Truger, M., Arampatzi, P., Duell, J., Heidemeier, A., Zhou, X., Danhof, S., Kraus, S., Chatterjee, M., Meggendorfer, M., Twardziok, S., Goebeler, M.-E., Topp, M. S., Hudecek, M., Prommersberger, S., Hege, K., Kaiser, S., Fuhr, V., ... Rasche, L. (2021). Homozygous BCMA gene deletion in response to anti-BCMA CAR T cells in a patient with multiple myeloma. *Nature Medicine*, 27(4), 616-619. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01245-5>
- D'Agostino, M., & Raje, N. (2020). Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma : Can we do better? *Leukemia*, 34(1), 21-34. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0669-4>
- Dhakal, B., Hari, P. N., Usmani, S. Z., & Hamadani, M. (2021). Chimeric antigen receptor T cell therapy in multiple myeloma : Promise and challenges. *Bone Marrow Transplantation*, 56(1), 9-19. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01023-w>
- Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.131>
- Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Terpos, E., Mateos, M. V., Zweegman, S., Cook, G., Delforge, M., Hájek, R., Schjesvold, F., Cavo, M., Goldschmidt, H., Facon, T., Einsele, H., Boccadoro, M., San-Miguel, J., Sonneveld, P., & Mey, U. (2021). Multiple myeloma : EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 32(3), 309-322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- EMA. (2023). *European Medicines Agency*. European Medicines Agency - EPAR Product Information. <https://www.ema.europa.eu/en> consulté le 3 juin 2023
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2020). *Cancer Observatory : Cancer Today*. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today> consulté le 30 mai 2023
- Furukawa, Y., & Kikuchi, J. (2015). Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology*, 20(3), 413-422. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0837-0>
- García-Guerrero, E., Sierro-Martínez, B., & Pérez-Simón, J. A. (2020). Overcoming Chimeric Antigen Receptor (CAR) Modified T-Cell Therapy Limitations in Multiple Myeloma. *Frontiers in Immunology*, 11, 1128. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01128>

- Gargett, T., & Brown, M. P. (2014). The inducible caspase-9 suicide gene system as a safety switch to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells. *Frontiers in Pharmacology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00235>
- Hemminki, K., Försti, A., Houlston, R., & Sud, A. (2021). Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *International Journal of Cancer*, 149(12), 1980-1996. <https://doi.org/10.1002/ijc.33762>
- Hideshima, T., Mitsiades, C., Tonon, G., Richardson, P. G., & Anderson, K. C. (2007). Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 585-598. <https://doi.org/10.1038/nrc2189>
- June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382), 1361-1365. <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>
- June, C. H., & Sadelain, M. (2018). Chimeric Antigen Receptor Therapy. *New England Journal of Medicine*, 379(1), 64-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169>
- Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Kapoor, P., Dingli, D., Hayman, S. R., Leung, N., Lust, J., McCurdy, A., Russell, S. J., Zeldenrust, S. R., Kyle, R. A., & Rajkumar, S. V. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28(5), 1122-1128. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.313>
- Kumar, S. K., Rajkumar, V., Kyle, R. A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M.-V., Gay, F., & Anderson, K. C. (2017). Multiple myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., Mateos, M.-V., Dimopoulos, M., Kastritis, E., Boccadoro, M., Orłowski, R., Goldschmidt, H., Spencer, A., Hou, J., Chng, W. J., Usmani, S. Z., ... Avet-Loiseau, H. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 17(8), e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. E., Therneau, T. M., & Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21-33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
- Kyle, R. A., Remstein, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kurtin, P. J., Hodnefield, J. M., Larson, D. R., Plevak, M. F., Jelinek, D. F., Fonseca, R., Melton, L. J., & Rajkumar, S. V. (2007). Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 356(25), 2582-2590. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., & Melton, L. J. (2004). Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*, 101(11), 2667-2674. <https://doi.org/10.1002/cncr.20652>
- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F., Offord, J. R., Dispenzieri, A., Katzmann, J. A., & Melton, L. J. (2006). Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*, 354(13), 1362-1369. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054494>

- Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Offord, J. R., Larson, D. R., Plevak, M. F., & Melton, L. J. (2002). A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine*, *346*(8), 564-569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>
- Lakshman, A., Rajkumar, S. V., Buadi, F. K., Binder, M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Dingli, D., Fonder, A. L., Hayman, S. R., Hobbs, M. A., Gonsalves, W. I., Hwa, Y. L., Kapoor, P., Leung, N., Go, R. S., Lin, Y., Kourelis, T. V., Warsame, R., ... Kumar, S. K. (2018). Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer Journal*, *8*(6), 59. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0077-4>
- Lancman, G., Sastow, D. L., Cho, H. J., Jagannath, S., Madduri, D., Parekh, S. S., Richard, S., Richter, J., Sanchez, L., & Chari, A. (2021). Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discovery*, *2*(5), 423-433. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-21-0028>
- Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., Dispenzieri, A., Kumar, S., Clark, R. J., Baris, D., Hoover, R., & Rajkumar, S. V. (2009). Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood*, *113*(22), 5412-5417. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-194241>
- Larson, R. C., & Maus, M. V. (2021). Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nature Reviews Cancer*, *21*(3), 145-161. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00323-z>
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, *124*(2), 188-195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
- Lee, D. W., Santomaso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M. V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., Go, W. Y., Eldjerou, L., Gardner, R. A., Frey, N., Curran, K. J., Peggs, K., Pasquini, M., DiPersio, J. F., van den Brink, M. R. M., ... Neelapu, S. S. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *25*(4), 625-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
- Lemoine, J., Ruella, M., & Houot, R. (2021). Overcoming Intrinsic Resistance of Cancer Cells to CAR T-Cell Killing. *Clinical Cancer Research*, *27*(23), 6298-6306. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1559>
- Levine, B. L., Miskin, J., Wonnacott, K., & Keir, C. (2017). Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, *4*, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>
- Li, R., Ma, C., Cai, H., & Chen, W. (2020). The CAR T-Cell Mechanoimmunology at a Glance. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*, *7*(24), 2002628. <https://doi.org/10.1002/advs.202002628>
- Mailankody, S., Matous, J. V., Chhabra, S., Liedtke, M., Sidana, S., Oluwole, O. O., Malik, S., Nath, R., Anwer, F., Cruz, J. C., Htut, M., Karski, E. E., Lovelace, W., Dillon, M., Butz, E., Ying, W., Balakumaran, A., & Kumar, S. K. (2023). Allogeneic BCMA-targeting CAR T cells in relapsed/refractory multiple myeloma: Phase 1 UNIVERSAL trial

- interim results. *Nature Medicine*, 29(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02182-7>
- Manier, S., Ingegnere, T., Escure, G., Prodhomme, C., Nudel, M., Mitra, S., & Facon, T. (2022). Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma. *Blood Reviews*, 54, 100929. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100929>
- Mann, H., & Comenzo, R. L. (2022). Evaluating the Therapeutic Potential of Idecabtagene Vicleucel in the Treatment of Multiple Myeloma : Evidence to Date. *OncoTargets and Therapy*, 15, 799-813. <https://doi.org/10.2147/OTT.S305429>
- Marinac, C. R., Ghobrial, I. M., Birmann, B. M., Soiffer, J., & Rebbeck, T. R. (2020). Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0284-7>
- Mateos, M.-V., Weisel, K., De Stefano, V., Goldschmidt, H., Delforge, M., Mohty, M., Cavo, M., Vij, R., Lindsey-Hill, J., Dytfeld, D., Angelucci, E., Perrot, A., Benjamin, R., van de Donk, N. W. C. J., Ocio, E. M., Scheid, C., Gay, F., Roeloffzen, W., Rodriguez-Otero, P., ... Moreau, P. (2022). LocoMMotion : A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 36(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2>
- Maus, M. V., & June, C. H. (2016). Making Better Chimeric Antigen Receptors for Adoptive T-cell Therapy. *Clinical Cancer Research*, 22(8), 1875-1884. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1433>
- Mikkilineni, L., & Kochenderfer, J. N. (2021). CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(2), 71-84. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0427-6>
- Mittelman, M. (2003). The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma*, 4, S23-S29. <https://doi.org/10.3816/CLM.2003.s.005>
- Mohanty, R., Chowdhury, C. R., Arega, S., Sen, P., Ganguly, P., & Ganguly, N. (2019). CAR T cell therapy : A new era for cancer treatment (Review). *Oncology Reports*, 42(6), 2183-2195. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>
- Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., Béné, M. C., Broijl, A., Caillon, H., Caillot, D., Corre, J., Delforge, M., Dejoie, T., Doyen, C., Facon, T., Sonntag, C., Fontan, J., Garderet, L., Jie, K.-S., ... Sonneveld, P. (2019). Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA) : A randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 394(10192), 29-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
- Moreau, P., Garfall, A. L., van de Donk, N. W. C. J., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Nooka, A. K., Martin, T., Rosinol, L., Chari, A., Karlin, L., Benboubker, L., Mateos, M.-V., Bahlis, N., Popat, R., Besemer, B., Martínez-López, J., Sidana, S., Delforge, M., ... Usmani, S. Z. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 387(6), 495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
- Munshi, N. C., Anderson, L. D., Shah, N., Madduri, D., Berdeja, J., Lonial, S., Raje, N., Lin, Y., Siegel, D., Oriol, A., Moreau, P., Yakoub-Agha, I., Delforge, M., Cavo, M., Einsele, H., Goldschmidt, H., Weisel, K., Rambaldi, A., Reece, D., ... San-Miguel, J. (2021).

- Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 705-716. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
- Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., Dimopoulos, M., Kulakova, M., Lam, A., Hashim, M., He, J., Heeg, B., Ukropec, J., Vermeulen, J., Cote, S., & Bahlis, N. (2020). A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*, 4(23), 5988-5999. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827>
- National Cancer Institute. (2023). *SEER Cancer Statistics Factsheets : Multiple Myeloma*. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> consulté le 29 mai 2023
- Neelapu, S. S. (2019). Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematological Oncology*, 37(S1), 48-52. <https://doi.org/10.1002/hon.2595>
- Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A. M., Loghin, M. E., de Groot, J. F., Adkins, S., Davis, S. E., Rezvani, K., Hwu, P., & Shpall, E. J. (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy—Assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
- Nobari, S. T., Nojadeh, J. N., & Talebi, M. (2022). B-cell maturation antigen targeting strategies in multiple myeloma treatment, advantages and disadvantages. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03285-y>
- Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Hofmeister, C. C., Joseph, N. S., Heffner, T. L., Gupta, V. A., Sullivan, H. C., Neish, A. S., Dhodapkar, M. V., & Lonial, S. (2019). Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*, 125(14), 2364-2382. <https://doi.org/10.1002/cncr.32065>
- Palumbo, A., & Anderson, K. C. (2011). Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 15.
- Rafiq, S., Hackett, C. S., & Brentjens, R. J. (2020). Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(3), 147-167. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y>
- Rajkumar, S. V. (2022). Multiple myeloma : 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 97(8), 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
- Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.-V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., ... Miguel, J. F. S. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15(12), e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
- Ribourtout, B., & Zandecki, M. (2015). Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*, 99(325), 38-62. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.02.001>
- Rice, J., Nagle, S., Randall, J., & Hinson, H. E. (2019). Chimeric Antigen Receptor T Cell-Related Neurotoxicity : Mechanisms, Clinical Presentation, and Approach to Treatment. *Current Treatment Options in Neurology*, 21(8), 40. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0580-3>

- Rodriguez-Otero, P., Ailawadhi, S., Arnulf, B., Patel, K., Cavo, M., Nooka, A. K., Manier, S., Callander, N., Costa, L. J., Vij, R., Bahlis, N. J., Moreau, P., Solomon, S. R., Delforge, M., Berdeja, J., Truppel-Hartmann, A., Yang, Z., Favre-Kontula, L., Wu, F., ... Giralt, S. (2023). Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 388(11), 1002-1014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614>
- Roex, G., Timmers, M., Wouters, K., Campillo-Davo, D., Flumens, D., Schroyens, W., Chu, Y., Berneman, Z. N., Lion, E., Luo, F., & Anguille, S. (2020). Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01001-1>
- Rosenberg, S. A., & Restifo, N. P. (2015). Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6230), 62-68. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4967>
- Samur, M. K., Fulciniti, M., Aktas Samur, A., Bazarbachi, A. H., Tai, Y.-T., Prabhala, R., Alonso, A., Sperling, A. S., Campbell, T., Petrocca, F., Hege, K., Kaiser, S., Loiseau, H. A., Anderson, K. C., & Munshi, N. C. (2021). Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21177-5>
- San-Miguel, J., Dhakal, B., Yong, K., Spencer, A., Anguille, S., Mateos, M.-V., Fernández De Larrea, C., Martínez-López, J., Moreau, P., Touzeau, C., Leleu, X., Avivi, I., Cavo, M., Ishida, T., Kim, S. J., Roeloffzen, W., Van De Donk, N. W. C. J., Dytfeld, D., Sidana, S., ... Einsele, H. (2023). Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa2303379. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303379>
- Schinasi, L., Brown, E., Camp, N., Wang, S., Hofmann, J., Chiu, B., Miligi, L., Beane Freeman, L., de Sanjose, S., Bernstein, L., Monnereau, A., Clavel, J., Tricot, G., Atanackovic, D., Cocco, P., Orsi, L., Dosman, J., McLaughlin, J., Purdue, M., ... De Roos, A. (2016). Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers : Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *British journal of haematology*, 175(1), 87-101. <https://doi.org/10.1111/bjh.14199>
- Schinke, C. D., Touzeau, C., Minnema, M. C., van de Donk, N. W. C. J., Rodríguez-Otero, P., Mateos, M.-V., Rasche, L., Ye, J. C., Vishwamitra, D., Ma, X., Qin, X., Campagna, M., Masterson, T. J., Hilder, B., Tolbert, J. A., Renaud, T., Goldberg, J., Heuck, C., & Chari, A. (2023). Pivotal phase 2 MonumentAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), 8036-8036. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8036
- Shah, N., Chari, A., Scott, E., Mezzi, K., & Usmani, S. Z. (2020). B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma : Rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*, 34(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0734-z>
- Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlöber, H. A., Schlaak, M., Kochanek, M., Böll, B., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>

- Siegler, E. L., & Kenderian, S. S. (2020). Neurotoxicity and Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy : Insights Into Mechanisms and Novel Therapies. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01973>
- Singh, A. K., & McGuirk, J. P. (2020). CAR T cells : Continuation in a revolution of immunotherapy. *The Lancet Oncology*, *21*(3), e168-e178. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30823-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30823-X)
- Snowden, J. A., Ahmedzai, S. H., Ashcroft, J., D'Sa, S., Littlewood, T., Low, E., Lucraft, H., Maclean, R., Feyler, S., Pratt, G., Bird, J. M., & On behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. (2011). Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*, *154*(1), 76-103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x>
- Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR-T cell therapy : Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*, *11*(4), 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
- Teoh, P. J., & Chng, W. J. (2021). CAR T-cell therapy in multiple myeloma : More room for improvement. *Blood Cancer Journal*, *11*(4), 84. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Gavriatopoulou, M., & Dimopoulos, M. A. (2018). Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma : From bench to bedside. *Blood Cancer Journal*, *8*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
- Usmani, S. Z., Garfall, A. L., Donk, N. W. C. J. van de, Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Rosinol, L., Chari, A., Bhutani, M., Karlin, L., Benboubker, L., Pei, L., Verona, R., Girgis, S., Stephenson, T., Elsayed, Y., Infante, J., Goldberg, J. D., Banerjee, A., ... Krishnan, A. (2021). 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. *The Lancet*, *398*(10301), 665-674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
- van de Donk, N. W. C. J., Pawlyn, C., & Yong, K. L. (2021). Multiple myeloma. *The Lancet*, *397*(10272), 410-427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5)
- van der Schans, J. J., van de Donk, N. W. C. J., & Mutis, T. (2020). Dual Targeting to Overcome Current Challenges in Multiple Myeloma CAR T-Cell Treatment. *Frontiers in Oncology*, *10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01362>
- van Nieuwenhuijzen, N., Spaan, I., Raymakers, R., & Peperzak, V. (2018). From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Research*, *78*(10), 2449-2456. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3115>
- Vekemans, M.-C., Doyen, C., Wu, K. L., Kentos, A., Mineur, P., Michaux, L., Caers, J., Meuleman, N., & Delforge, M. (2020). Practical management of multiple myeloma : Update 2020. *BHJ*, *11*(8), 357-375.
- Vormittag, P., Gunn, R., Ghorashian, S., & Veraitch, F. S. (2018). A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*, *53*, 164-181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.025>

- Wang, X., & Rivière, I. (2016). Clinical manufacturing of CAR T cells: Foundation of a promising therapy. *Molecular Therapy - Oncolytics*, 3, 16015. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.15>
- Waxman, A. J., Mink, P. J., Devesa, S. S., Anderson, W. F., Weiss, B. M., Kristinsson, S. Y., McGlynn, K. A., & Landgren, O. (2010). Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: A population-based study. *Blood*, 116(25), 5501-5506. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298760>
- Wudhikarn, K., & Perales, M.-A. (2022). Infectious complications, immune reconstitution, and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 57(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01756-w>
- Xu, J., Chen, L.-J., Yang, S.-S., Sun, Y., Wu, W., Liu, Y.-F., Xu, J., Zhuang, Y., Zhang, W., Weng, X.-Q., Wu, J., Wang, Y., Wang, J., Yan, H., Xu, W.-B., Jiang, H., Du, J., Ding, X.-Y., Li, B., ... Chen, S.-J. (2019). Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(19), 9543-9551. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819745116>
- Yáñez, L., Sánchez-Escamilla, M., & Perales, M.-A. (2019). CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. *HemaSphere*, 3(2), e186. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000186>
- Yu, B., Jiang, T., & Liu, D. (2020). BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00962-7>
- Yu, S., Yi, M., Qin, S., & Wu, K. (2019). Next generation chimeric antigen receptor T cells: Safety strategies to overcome toxicity. *Molecular Cancer*, 18(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1057-4>
- Zangari, M., Terpos, E., Zhan, F., & Tricot, G. (2012). Impact of bortezomib on bone health in myeloma: A review of current evidence. *Cancer Treatment Reviews*, 38(8), 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.12.007>
- Zhang, C., Liu, J., Zhong, J. F., & Zhang, X. (2017). Engineering CAR-T cells. *Biomarker Research*, 5(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0102-y>

9. ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques de l'IMWG pour le MM, le sMM et la MGUS (Rajkumar, 2022)

Disorder	Disease Definition
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	All 3 criteria must be met: <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (non-IgM type) <3 gm/dL • Clonal bone marrow plasma cells <10%* • Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
Smoldering multiple myeloma	Both criteria must be met: <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (IgG or IgA) \geq3 gm/dL, or urinary monoclonal protein \geq500 mg per 24h and/or clonal bone marrow plasma cells 10-60% • Absence of myeloma defining events or amyloidosis
Multiple Myeloma	Both criteria must be met: <ul style="list-style-type: none"> • Clonal bone marrow plasma cells \geq10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma • Any one or more of the following myeloma defining events: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: <ul style="list-style-type: none"> ■ Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) ■ Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per minute or serum creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dL) ■ Anemia: hemoglobin value of >2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value <10 g/dL ■ Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography-CT (PET-CT) ○ Clonal bone marrow plasma cell percentage \geq60% ○ Involved: uninvolved serum free light chain (FLC) ratio \geq100 (involved free light chain level must be \geq100 mg/L) ○ >1 focal lesions on magnetic resonance imaging (MRI) studies (at least 5mm in size)

Annexe 2 : Approche de stratification des risques de la Mayo Clinic pour le MM (Rajkumar, 2022)

Risk Group	Percentage of newly diagnosed patients with the abnormality
Standard Risk	60%
Trisomies	
t(11;14)	
t(6;14)	
High Risk	40%
t(4;14)	
t(14;16)	
t(14;20)	
del(17p)	
gain(1q)	
Double-Hit myeloma:	
Any 2 high risk factors	
Triple-Hit myeloma:	
Any 3 or more high risk factors	

Annexe 3 : Critères de l'IMWG pour l'évaluation de la réponse au traitement (Kumar et al., 2016)

IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years)†
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF‡ on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells§ or higher
Imaging-positive MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue¶
Standard IMWG response criteria 	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD)§§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease ¶¶,	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥0.5 g/dL); Serum M-protein increase ≥1 g/dL, if the lowest M component was ≥5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥10%); Appearance of a new lesion(s), ≥50% increase from nadir in SPD§§ of >1 lesion, or ≥50% increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis; ≥50% increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per µL) if this is the only measure of disease

Clinical relapse	<p>Clinical relapse requires one or more of the following criteria:</p> <p>Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice;</p> <p>Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression);</p> <p>Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and ≥ 1 cm) increase as measured serially by the SPD$\S\S$ of the measurable lesion;</p> <p>Hypercalcaemia (>11 mg/dL);</p> <p>Decrease in haemoglobin of ≥ 2 g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions;</p> <p>Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma;</p> <p>Hyperviscosity related to serum paraprotein</p>
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <p>Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</p> <p>Development of $\geq 5\%$ plasma cells in the bone marrow;</p> <p>Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia see above)</p>
Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	<p>Any one or more of the following criteria:</p> <p>Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma);</p> <p>Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis;</p> <p>Development of $\geq 5\%$ clonal plasma cells in the bone marrow;</p> <p>Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)</p>

For MRD assessment, the first bone marrow aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2 mL (to obtain sufficient cells), but maximally 4–5 mL to avoid haemodilution. IMWG=International Myeloma Working Group. MRD=minimal residual disease. NGF=next-generation flow. NGS=next-generation sequencing. FLC=free light chain. M-protein=myeloma protein. SPD=sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions. CRAB features=calcium elevation, renal failure, anaemia, lytic bone lesions. FCM=flow cytometry. SUV_{max} =maximum standardised uptake value. MFC=multi-parameter flow cytometry. ^{18}F -FDG PET= ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET. ASCT=autologous stem cell transplantation.

*All response categories require two consecutive assessments made any time before starting any new therapy; for MRD there is no need for two consecutive assessments, but information on MRD after each treatment stage is recommended (eg, after induction, high-dose therapy/ASCT, consolidation, maintenance). MRD tests should be initiated only at the time of suspected complete response.

All categories of response and MRD require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. However, radiographic studies are not required to satisfy these response requirements except for the requirement of FDG PET if imaging MRD-negative status is reported. †Sustained MRD negativity when reported should also annotate the method used (eg, sustained flow MRD-negative, sustained sequencing MRD-negative). ‡Bone marrow MFC should follow NGF guidelines.³⁰ The reference NGF method is an eight-colour two-tube approach, which has been extensively validated. The two-tube approach improves reliability, consistency, and sensitivity because of the acquisition of a greater number of cells. The eight-colour technology is widely available globally and the NGF method has already been adopted in many flow laboratories worldwide. The complete eight-colour method is most efficient using a lyophilised mixture of antibodies which reduces errors, time, and costs. 5 million cells should be assessed. The FCM method employed should have a sensitivity of detection of at least 1 in 10^5 plasma cells. §DNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia). ¶Criteria used by Zamagni and colleagues,⁸⁵ and expert panel (IMPetUs; Italian Myeloma criteria for PET Use).^{85,87} Baseline positive lesions were identified by presence of focal areas of increased uptake within bones, with or without any underlying lesion identified by CT and present on at least two consecutive slices. Alternatively, an $SUV_{max} \geq 2.5$ within osteolytic CT areas >1 cm in size, or $SUV_{max} = 1.5$ within osteolytic CT areas ≤ 1 cm in size were considered positive. Imaging should be performed once MRD negativity is determined by MFC or NGS. ||Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma.⁸⁸ Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues.¹⁴ When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a $\geq 90\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response. **All recommendations regarding clinical uses relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated Freelite test (Binding Site, Birmingham, UK). ††Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of $>4:1$ or $<1:2$. ‡‡Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG κ in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody. §§Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD. ¶¶Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival. ||||In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.

Annexe 4 : Revised International Staging System (Rajkumar, 2022)

Stage
<p>Stage I</p> <p>All of the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum albumin ≥ 3.5 gm/dL• Serum beta-2-microglobulin < 3.5 mg/L• No high risk cytogenetics• Normal serum lactate dehydrogenase level
<p>Stage II</p> <ul style="list-style-type: none">• Not fitting Stage I or III
<p>Stage III</p> <p>Both of the following:</p> <ul style="list-style-type: none">• Serum beta-2-microglobulin > 5.5 mg/L• High risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] or Elevated serum lactate dehydrogenase level

Annexe 5 : Principaux schémas thérapeutiques dans le MM (Rajkumar, 2022)

Regimen	Usual Dosing Schedule *
Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd) ^{4,9,60}	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneous days 1, 8, 15, 22 Thalidomide 100-200 mg oral days 1-21 Dexamethasone 20 mg oral on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22) Repeated every 4 weeks x 4 cycles as pre-transplant induction therapy
Bortezomib- Cyclophosphamide-Dexamethasone ^{4,61,62} (VCd or CyBord)	Cyclophosphamide 300 mg/m ² orally on days 1, 8, 15 and 22 Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneous on days 1, 8, 15, 22 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks ^f
Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone (VRd) ^{4,62,63}	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneous days 1, 8, 15 Lenalidomide 25 mg oral days 1-14 Dexamethasone 20 mg oral on day of and day after bortezomib (or 40 mg days 1, 8, 15, 22) Repeated every 3 weeks ^f
Carfilzomib- Cyclophosphamide-Dexamethasone (KCd) ^{4,64}	Carfilzomib 20 mg/m ² (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/m ² (subsequent doses) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Cyclophosphamide 300 mg/m ² orally on days 1, 8, 15 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) ^{4,65}	Carfilzomib 20 mg/m ² (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/m ² (subsequent doses) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone (KPd) ^{4,66}	Carfilzomib 20 mg/m ² (days 1 and 2 of Cycle 1) and 27 mg/m ² (subsequent cycles) intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16 Pomalidomide 4mg oral on days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral on days on days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone (DRd) ⁶⁷	Daratumumab 16 mg/ kg intravenously weekly x 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Lenalidomide-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4weeks
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethasone (DVd) ^{4,68}	Daratumumab 16 mg/ kg intravenously weekly x 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneous on days 1, 8, 15, 22 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Bortezomib-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Daratumumab-Pomalidomide-Dexamethasone (DPd) ⁶⁹	Daratumumab 16 mg/ kg intravenously weekly x 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Pomalidomide 4 mg oral on days 1-21 Dexamethasone 40 mg intravenous days 1, 8, 15, 22 (given oral on days when no daratumumab is being administered) Repeated every 4 weeks
Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethasone (DKd) ^{4,70}	Daratumumab 1800 mg subcutaneously (or 16 mg/ kg intravenously) weekly x 8 weeks, and then every 2 weeks for 4 months, and then once monthly Carfilzomib 56 to 70 mg/m ² days 1, 8, and 15 (Cycle 1, day 1 dose is 20 mg/m ²) Dexamethasone 40 mg days 1, 8, 15, 22 Carfilzomib-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4weeks

Regimen	Usual Dosing Schedule*
Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone (IRd) ⁷¹	Ixazomib 4 mg oral days 1, 8, 15 Lenalidomide 25 mg oral days 1-21 Dexamethasone 40 mg oral days 1, 8, 15, 22 Repeated every 4 weeks
Elotuzumab-Pomalidomide-Dexamethasone (EPd) ⁷²	10 mg/kg intravenously weekly x 8 weeks, and then 20 mg/kg every 4 weeks Pomalidomide 4 mg oral days 1-21 Dexamethasone per prescribing information Lenalidomide-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Isatuximab-Pomalidomide-Dexamethasone (Isa-Pd) ⁷³	10 mg/kg intravenously weekly x 4 weeks, and then every 2 weeks Pomalidomide 4 mg oral days 1-21 Dexamethasone per prescribing information Pomalidomide-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks
Isatuximab-carfilzomib-Dexamethasone (Isa-Kd) ^{*74}	10 mg/kg intravenously weekly x 4 weeks, and then every 2 weeks Carfilzomib 56 to 70 mg/m ² days 1, 8, and 15 (Cycle 1, day 1 dose is 20 mg/m ²) Dexamethasone 40 mg days 1, 8, 15, 22 Carfilzomib-Dexamethasone repeated in usual schedule every 4 weeks

* All doses need to be adjusted for performance status, renal function, blood counts, and other toxicities

** Doses of dexamethasone and/or bortezomib/carfilzomib reduced based on other data showing lower toxicity and similar efficacy with reduced doses; dose of selinexor reduced based on better tolerability with once weekly dosing in subsequent randomized trial; subcutaneous route of administration of bortezomib preferred based on data showing lower toxicity and similar efficacy compared to intravenous administration

[†] The day 22 dose of all 3 drugs is omitted if counts are low, or after initial response to improve tolerability, or when the regimen is used as maintenance therapy; When used as maintenance therapy for high risk patients, further delays can be instituted between cycles.

[‡] Omit day 15 dose if counts are low or when the regimen is used as maintenance therapy; When used as maintenance therapy for high risk patients, lenalidomide dose may be decreased to 10-15 mg per day, and delays can be instituted between cycles as done in total therapy protocols.

^{††} Carfilzomib can also be considered in a once a week schedule of 56 to 70 mg/m² on days 1, 8 and 15 every 28 days (cycle 1, day 1 should be 20 mg/m²); Day 8, 9 doses of carfilzomib can be omitted in maintenance phase of therapy after a good response to improve tolerability; Kd dosing lowered from that used in the initial trial which was conducted in newly diagnosed patients

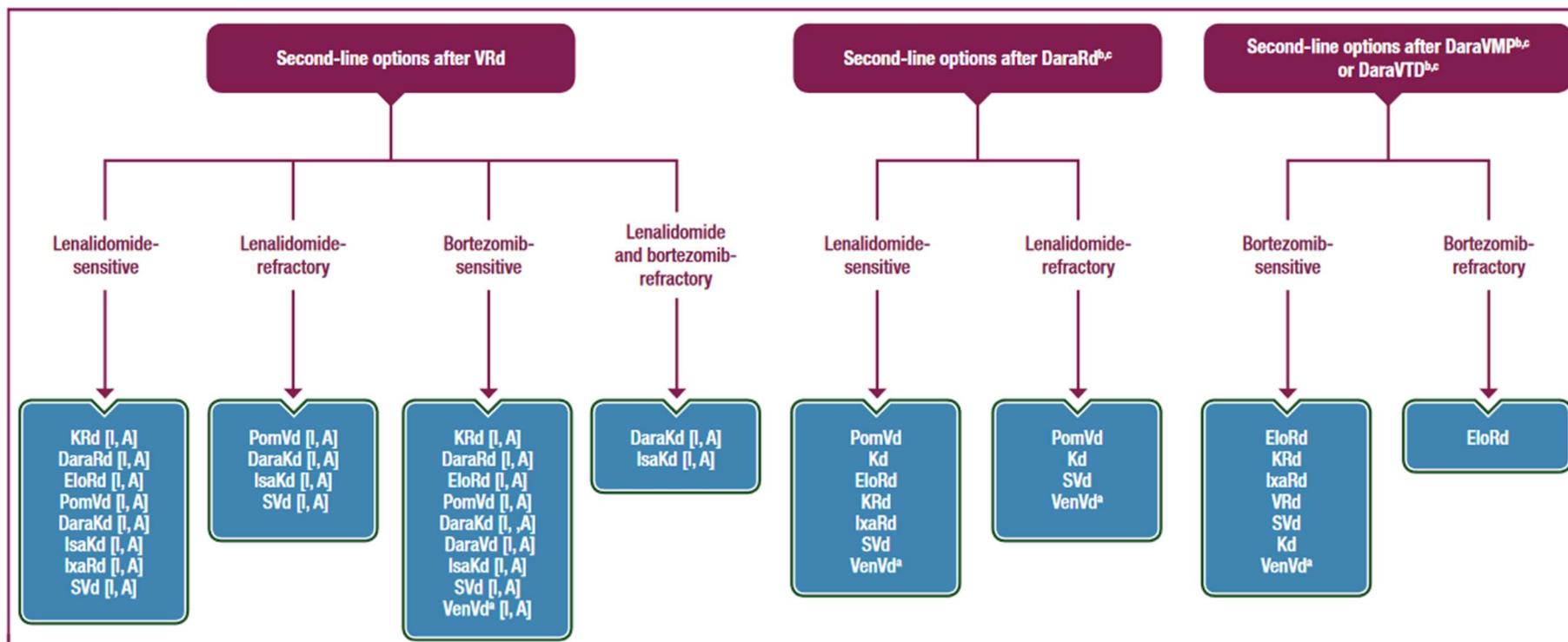


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

- second-line options after VRd first-line treatment
- second-line options after DaraRd first-line treatment and
- second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

^a Patients with t(11;14).

^b Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

^c All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.

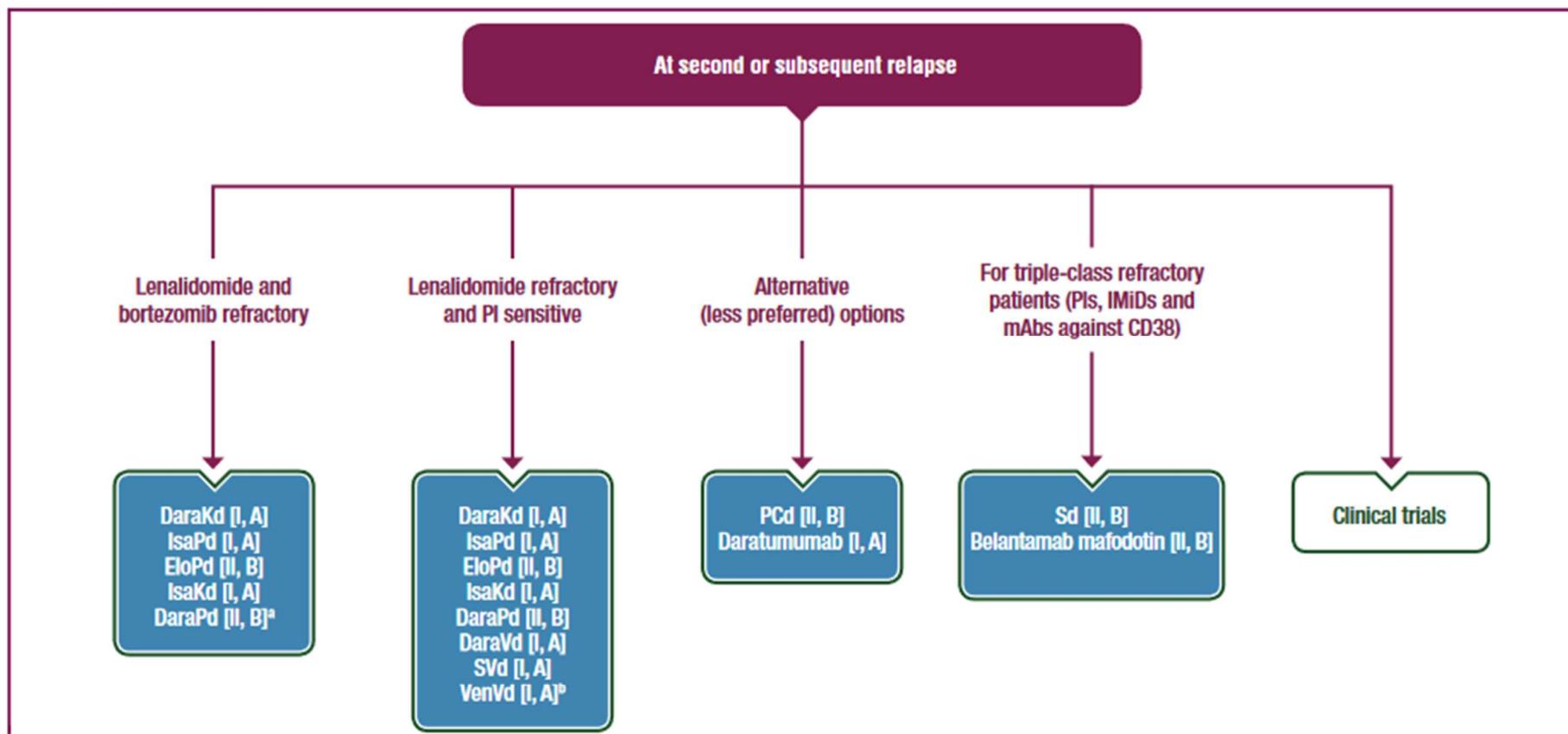


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

^a Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

^b For patients with t(11;14) or high *BCL2* levels.

Annexe 7 : Résumé de l'efficacité de l'ide-cel, basé sur l'étude KarMMa (EMA, 2023)

	Inclus ^a (N = 140)	Population traitée Dose cible d'Abecma (lymphocytes T CAR-positifs)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 à 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Taux de réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC à 95 % ^c	59,4 ; 74,9	6,8 ; 93,2	56,4 ; 79,1	68,6 ; 90,7	65,8 ; 81,1
RC ou mieux, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC à 95 % ^c	22,4 ; 37,6	0,6 ; 80,6	18,4 ; 40,6	25,9 ; 53,1	24,7 ; 40,9
TBRP ou mieux, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC à 95 % ^c	40,3 ; 56,9	6,8 ; 93,2	32,4 ; 56,7	50,6 ; 77,3	44,5 ; 61,8
Statut MRM négatif^d et ≥ RC					
Sur la base des patients traités	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC à 95 %	–	06 ; 80,6	14,8 ; 36,0	15,0 ; 39,7	17,8 ; 33,4
Délai de réponse, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mini ; max	0,5 ; 8,8	1,0 ; 1,0	0,5 ; 8,8	0,9 ; 2,0	0,5 ; 8,8
Durée de réponse (RP ou mieux)^e, n	94	2	48	44	94
Médiane (mois)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC à 95 %	8,0 ; 11,4	2,8 ; 28,8	5,4 ; 11,0	10,3 ; 17,0	8,0 ; 11,4

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

^a Tous les patients ont fait l'objet d'une leucaphérèse.

^b La dose de 150 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisé.

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

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

^e La médiane et l'IC à 95 % reposent sur l'approche de Kaplan-Meier.

Remarque : la dose cible est 450 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs, dans un intervalle de 150 à 540 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs. La dose de 150 x 10⁶ lymphocytes T CAR-positifs ne fait pas partie de l'intervalle de dose autorisée.

Annexe 8 : Résumé de l'efficacité du cilta-cel, basé sur l'étude CARTITUDE-1 (Berdeja et al., 2021)

Patients (n=97)	
Overall response	
Number of patients with a response†	94
Proportion of patients with a response, % (95% CI)	96.9% (91.2–99.4)
Best overall response	
Stringent complete response	65 (67%)
MRD-negative complete response or stringent complete response	33 (34%)‡
Complete response	0
Very good partial response	25 (26%)
Partial response	4 (4%)
Minimal response	0
Stable disease	0
Progressive disease	1 (1%)
Not evaluable	2 (2%)
Median time to first response, months	1.0 (0.9–1.0)
Median time to best response, months	2.6 (1.0–6.1)
Median time to complete response or better, months	1.9 (1.0–6.5)
Median duration of response, months (95% CI)	NE (15.9–NE)
MRD negativity	
Number of patients evaluable for MRD at 10 ⁻⁵	57
MRD negativity rate at 10 ⁻⁵	53/57 (93%)

Data are n (%) or median (IQR), unless otherwise specified. MRD=minimal residual disease. NE=not estimable. *Assessed by independent review committee; median follow-up of 12.4 months (IQR 10.6–15.2). †Sum of all patients who achieved stringent complete response, complete response, very good partial response, and partial response. ‡MRD-negativity was achieved in 33 (94%) of 35 patients with complete response or stringent complete response who were evaluable for MRD assessment.

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anarchique de plasmocytes clonaux au sein de la moelle osseuse. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de cette pathologie ces dernières décennies, la grande majorité des patients finiront par rechuter et verront donc leur pathologie évoluer vers des stades plus avancés et difficilement traitables. Face à cette réalité clinique, il est devenu impératif de rechercher des stratégies thérapeutiques novatrices pour offrir des réponses durables aux patients atteints de MM en rechute et réfractaire (MMRR). Parmi les approches innovantes, l'utilisation de lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (cellule CAR-T) se démarque comme une stratégie prometteuse. Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs chimériques capables de cibler spécifiquement un antigène tumoral. Dans le contexte du MM, le *B-cell maturation antigen* (BCMA) a été identifié comme une cible particulièrement pertinente en raison de son expression quasi exclusive sur les cellules malignes. Les premières études cliniques utilisant des cellules CAR-T ciblant BCMA ont montré des résultats encourageants, avec des taux de réponse significatifs chez des patients atteints de MMRR. Cependant, l'enthousiasme suscité par ces succès doit être tempéré par les défis importants associés à cette approche. Les effets secondaires potentiels, tels que le syndrome de libération des cytokines et la toxicité neurologique, nécessitent une gestion attentive pour garantir la sécurité des patients. De plus, bien que les taux de réponse initiale soient encourageants, la persistance à long terme de ces réponses reste une préoccupation majeure. Par ailleurs, l'accessibilité à cette thérapie représente également un obstacle considérable. Ce mémoire se penche sur l'utilisation des cellules CAR-T anti-BCMA dans le traitement du MMRR. Il examine les résultats cliniques actuels, analyse les limites de cette approche et envisage des pistes pour surmonter les obstacles rencontrés.

Multiple myeloma (MM) is a malignant hemopathy which is characterized by an anarchic proliferation of clonal plasma cells in the bone marrow. Despite the breakthroughs that have been achieved in the field of MM treatment over the past decades, an overwhelming majority of MM patients will at some point have a relapse and have their cancer progress to a more advanced stage and become more difficult to treat. In view of this clinical reality, it is now crucial to research innovative therapeutic strategies to allow for durable responses in patients affected by relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Amongst these new approaches, the use of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells) appears to be a promising strategy. CAR-T cells are T cells which have been genetically modified to express chimeric receptors that are able to specifically target a tumor antigen. As far as MM is concerned, the B-cell maturation antigen (BCMA) has been identified as a particularly pertinent target because it is expressed nearly only in malignant cells. Early clinical trials studying the use of CAR-T cells targeting BCMA have shown promising results, with significant response rates being recorded in MMRR patients. However, the excitement that these achievements generate should be tempered given the major challenges still posed by this approach. The potential side effects, which include cytokine release syndrome and neurological toxicity, need to be carefully managed to ensure patient safety. Moreover, although initial response rates are promising, the long-term persistence of these responses remains a major concern. Ensuring the therapy's accessibility is another significant challenge. This thesis looks into the use of anti-BCMA CAR-T cells to treat RRMM. It examines current clinical results, analyzes the limits posed by this approach and explores potential solutions to overcome the current obstacles.