



HAL
open science

Evaluation de l'efficacité du légalidomide chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et antérieurement traités par l'association méphalan-prednisone-thalidomide. Impact du thalidomide sur la réponse à son analogue, le légalidomide

Jessica Michel

► **To cite this version:**

Jessica Michel. Evaluation de l'efficacité du légalidomide chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et antérieurement traités par l'association méphalan-prednisone-thalidomide. Impact du thalidomide sur la réponse à son analogue, le légalidomide. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732029

HAL Id: hal-01732029

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732029>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 3946

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
Par

Jessica MICHEL

le 25 avril 2012

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU LENALIDOMIDE CHEZ DES PATIENTS
ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE EN RECHUTE ET ANTERIEUREMENT
TRAITES PAR L'ASSOCIATION MEPHALAN-PREDNISONE-THALIDOMIDE.**

Impact du thalidomide sur la réponse à son analogue, le lénalidomide.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur P. FEUGIER	Président
Monsieur le Professeur T. FACON	Juge
Monsieur le Professeur P. KAMINSKY	Juge
Monsieur le Docteur C. HULIN	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET
3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

A. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi
Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

REMERCIEMENTS.

A Monsieur le Professeur P. FEUGIER, Président de thèse,
Professeur d'Hématologie ; Transfusion : option hématologique (type mixte : clinique).

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et votre disponibilité et sommes heureux de pouvoir continuer de travailler à vos côtés.

Nous vous remercions pour votre aide dans l'élaboration du protocole EVACC B qui va enfin voir le jour et pour nous avoir proposé de changer de sujet de thèse six mois avant la fin de notre internat... finalement c'était une bonne idée.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur T. FACON, Juge,
Professeur d'Hématologie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse qui a nécessité de vous déplacer jusqu'à Nancy.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre reconnaissance et gratitude.

A Monsieur le Professeur P. KAMINSKY, Juge,
Professeur de Médecine Interne.

Nous vous remercions d'avoir pris connaissance de ce travail et d'avoir accepté de juger cette thèse.

Que vous trouviez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur C. HULIN, Directeur de thèse et Juge,
Docteur en Médecine.

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce sujet sur lequel tu avais déjà travaillé.

Merci de m'avoir guidée et pour ta disponibilité dans la construction de cette thèse.

J'espère que ce travail est à la hauteur de tes espérances.

A tous ceux qui ont participé à ma formation durant mon internat :

A Monsieur le Professeur P. LEDERLIN, Monsieur le Professeur P. BORDIGONI, Monsieur le Docteur F. WITZ et Madame le Docteur B. WITZ, pour avoir partagé votre grande expérience de la médecine et de l'hématologie.

A Mesdames les Docteurs Agnès GUERCI-BRESLER, Dana RANTA et Caroline BONMATI, pour votre enseignement et vos précieux conseils, chacune dans votre spécialité.

A Messieurs les Docteurs Serge BOLOGNA et Nicolas DAGUINDAU, en souvenir de ce fameux semestre au secteur I, pour la confiance que vous m'avez accordée, votre disponibilité et votre aide lors de mes premières voies veineuses centrales.

A Mesdames les Docteurs Laurence CLEMENT et Alexandra SALMON, pour votre enseignement de l'allogreffe, votre énergie et votre disponibilité malgré les difficultés lors de mon passage au STM.

A Monsieur le Docteur Bernard CHRISTIAN, Madame le Docteur Véronique DORVAUX, Monsieur le Docteur Sorin VISANICA et Madame le Docteur Isabelle GUIBAUD pour avoir guidé mes premiers pas d'interne.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

Aux Professeurs Thierry MAY et Christian RABAUD, à Mesdames les Docteurs Lorraine LETRANCHANT, Céline ROBERT, Emilia FRENTIU et Than LECOMPTE, pour votre enseignement de l'infectiologie et votre rigueur clinique. J'ai beaucoup apprécié mon semestre à vos côtés.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A l'ensemble des médecins du service de Réanimation Médicale de Brabois, pour votre accueil, votre enseignement et votre disponibilité.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE et l'ensemble des biologistes du service d'Hématologie Biologique pour m'avoir fait découvrir la cytologie et l'hémostase.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes futures collègues Aurore et Oana et mes co-internes Caroline S, Caroline J, Julien, Arnaud et Mohammed. Désolée de n'être pas descendue plus souvent avec vous pour les pauses déjeuners !

Aux équipes paramédicales de l'hôpital de jour, de la consultation, du secteur I et II et du secteur protégé d'hématologie de Brabois, du STM et du service d'hématologie de Metz pour votre dévouement, votre gentillesse et votre accueil. Merci pour les cafés et autres gourmandises.

A Monsieur VIRION du service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques pour son expertise statistique.

A Madame Isabelle Deponnat et l'ensemble des ARC de Toulouse pour leur accueil et leur aide dans le recueil de données.

A Simon, mon petit ange, pour tous ces sourires et câlins partagés depuis trois ans. Ta Maman qui t'aime.

A Antony, pour ta patience, ton soutien moral et « logistique » durant ces dernières semaines... Et pour tout le reste bien sûr... Avec tout mon Amour.

A mes Parents, pour votre aide, immense, durant toutes ces années. Il m'est bien sûr impossible d'énumérer tout ce que vous m'avez apporté. Je ne vous le dit pas souvent mais je vous aime.

A ma petite sœur Sophie, qui a suivi un chemin bien différent de la médecine. Je suis fière de ton parcours. Et à Pierre pour ces bons petits plats... Dommage que vous n'ayez pas pu vous libérer, à bientôt à Paris.

A mes beaux parents pour leur aide « technico-logistique ».

A Mémé Frécourt et Thierry, je suis très heureuse et fière que vous soyez là aujourd'hui.

A toute la famille ANSTETT, je suis vraiment très contente que vous soyez si nombreux à mes côtés aujourd'hui, vivement la prochaine réunion de famille.

Une pensée à ceux qui sont partis trop tôt, trop vite : Pépé et Mémé Courcelles, Pépé Frécourt, tonton Alain. Et ma très chère tata Viviane, je suis sûre que tu n'aurais pas manqué cette journée.

A mes amis :

A Fanny alias ma Prune et Caro, pour tous ces bons moments partagés depuis le lycée. Les obligations professionnelles et familiales nous ont un peu éloignées mais quel plaisir de se revoir à chaque fois.

A Nico, même si les occasions de se voir sont rares, c'est toujours comme si on s'était vu la veille. Promis, cette année on s'arrête à Lyon.

A Baptiste pour les multiples sauvetages informatiques, et Séverine, en souvenir de la dégustation de la rate persillée...

A Gabrielle et Seray rencontrée durant l'internat, deux belles amitiés.

A Elise, Julie, Richard, Cécile, Isabelle, Catherine, Yohann et Agnès pour les baby sitting du samedi matin ou des soirs d'astreintes et pour ceux réalisés en d'autres occasions.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des matières.

I. INTRODUCTION.....	18
II. LE MYELOME MULTIPLE.....	21
A. Quelques généralités.....	21
1. Définition.....	21
2. Epidémiologie.....	21
3. Présentation clinique et critères diagnostiques.....	22
4. Les facteurs pronostiques.....	24
a) La $\beta 2$ microglobuline.....	24
b) L'International Staging System.....	25
c) Place des anomalies cytogénétiques.....	25
5. Prise en charge thérapeutique d'un myélome multiple.....	28
B. Prise en charge thérapeutique du myélome du sujet âgé non éligible à la greffe.....	28
1. Melphalan-Prednisone + Thalidomide en première ligne.....	30
2. Place du lénalidomide dans la prise en charge du myélome multiple du sujet âgé.....	36
III. Objectifs de l'étude.....	41
IV. PATIENTS ET METHODES.....	43
A. Type d'étude.....	43
B. Les patients.....	43
C. Définition de la réponse au traitement et du devenir des patients.....	43
D. Définition des facteurs prédictifs testés.....	45
E. Statistiques.....	46
V. RESULTATS.....	47
A. Description de la cohorte.....	47
1. Description de la première ligne thérapeutique.....	47
a) Caractéristiques de la population à l'initiation de MPT.....	47
b) Caractéristiques du traitement par MPT.....	48
2. Description de la cohorte à l'initiation du lénalidomide.....	50
a) Caractéristiques de la population à l'initiation du lénalidomide.....	50
b) Caractéristiques du traitement par lénalidomide.....	51
B. Devenir des patients.....	53
1. Survie globale.....	53
2. Survie sans progression.....	55
C. Impact de la réponse à MPT sur le devenir des patients et leur réponse au lénalidomide..	56
1. Impact sur la survie globale.....	56
2. Impact sur la survie sans progression.....	57
3. Impact sur la réponse au lénalidomide.....	57
D. Impact de la durée de la rémission après MPT sur le devenir des patients et leur réponse au lénalidomide.....	58
4. Impact sur la survie globale.....	58
5. Impact sur la survie sans progression.....	60
6. Impact sur la réponse au lénalidomide.....	61
D. Lénalidomide en première ou deuxième rechute : impact sur le devenir et la réponse des patients au traitement.....	61

1.	Impact sur la survie globale.	61
2.	Impact sur la survie sans progression.	62
3.	Impact sur la réponse au légalidomide.....	63
E.	Impact de la nature de la rechute au moment du traitement par légalidomide.....	64
1.	Sur la survie globale.	64
2.	Sur la survie sans progression.	65
VI.	<i>DISCUSSION</i>.....	67
VII.	<i>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</i>.	71
VIII.	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>.....	72
IX.	<i>ANNEXES</i>.	76

Table des illustrations.

Tableau 1 : Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic. _____	23
Tableau 2 : Score ISS. _____	25
Tableau 3 : Caractéristiques des 5 essais randomisés de phase III comparant MPT à MP. ___	32
Tableau 4 : Principaux résultats des 5 essais de phase III comparant MPT à MP. _____	33
Tableau 5 : Principaux résultats des essais MM-009 et MM-010. _____	38
Tableau 6 : Critères de réponse au traitement d'un MM selon l'IMWG. _____	44
Tableau 7 : Caractéristiques de la population à l'initiation de MPT. _____	48
Tableau 8 : Caractéristiques du traitement par MPT. _____	49
Tableau 9 : Résultats obtenus après MPT. _____	50
Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'initiation du lénalidomide. _____	51
Tableau 11 : Caractéristiques du traitement par lénalidomide + DXM. _____	52
Tableau 12 : Impact de la réponse à MPT sur la réponse au lénalidomide. _____	58
Tableau 13 : Impact de la durée de la rémission après MPT sur la réponse au lénalidomide. _____	61
Tableau 14 : Réponse au traitement selon lénalidomide à la 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} rechute. _____	64
Figure 1 : Survie globale de la population depuis le début de MPT.	53
Figure 2 : Survie globale de la population depuis le début du lénalidomide.	54
Figure 3 : Survie sans progression de l'ensemble de la cohorte.	55
Figure 4 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la réponse à MPT.	56
Figure 5 : Survie sans progression selon la réponse à MPT.	57
Figure 6 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la durée de la rémission après MPT.	59
Figure 7 : Survie sans progression selon la durée de la rémission après MPT.	60
Figure 8 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon son administration à la 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} rechute.	62
Figure 9 : Survie sans progression selon l'administration du lénalidomide à la 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} rechute.	63
Figure 10 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la nature de la rechute.	65
Figure 11 : Survie sans progression selon la nature de la rechute à l'initiation du lénalidomide.	66

ABREVIATIONS.

AMM	Autorisation de mise sur le marché
β2m	β2 microglobuline
CHU	Centre hospitalier universitaire
CRAB	<i>Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions</i>
del(13)	Délétion 13
del(17p)	Délétion 17p
DXM	Dexaméthasone
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
HOVON	<i>Dutch-Belgium hemato-oncology cooperative group</i>
IC	Intervalle de confiance
IFM	Intergroupe francophone du myélome
Ig	Immunoglobuline
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International staging system</i>
Len	Lénalidomide
M	Melphalan
MGUS	<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>
MM	Myélome multiple
MP	Melphalan + Prednisone
MPT	Melphalan + Prednisone + Thalidomide
NS	Non significatif
PS	<i>Performans status</i>
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
SD	<i>Stable disease</i>
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
t(4;14)	Translocation (4;14)
TBRP	Très bonne réponse partielle
Thal	Thalidomide

I. INTRODUCTION.

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne lymphoïde fréquente qui touche principalement les sujets âgés. Il s'agit d'une maladie incurable dont l'évolution est marquée par la survenue systématique de rechutes et qui est à l'origine du décès des patients dans 75 % des cas.

Pendant de nombreuses années, malgré des associations thérapeutiques diverses, aucune amélioration de la survie n'avait pu être obtenue. Le traitement de référence restait alors l'association Melphalan-Prednisone, également nommée protocole Alexanian, utilisée depuis les années 60 (15,16). La médiane de survie avec cette association étant de seulement trois ans environ (7), de nombreux progrès restaient à faire dans le but d'améliorer le devenir des patients. C'est dans les années 90, grâce à l'arrivée de nouvelles thérapeutiques, que les premiers patients ont pu bénéficier d'un gain de survie. Il s'agissait alors des patients les plus jeunes et sans comorbidités qui ont vu leur survie s'améliorer grâce à la réalisation de traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (14). Cependant, les sujets jeunes ne représentent qu'une minorité des patients atteints de myélome puisque seulement 35 % des malades ont moins de 65 ans lors du diagnostic (1). Pour les patients les plus âgés, non éligibles à la greffe en raison de leur âge ou comorbidités, les avancées thérapeutiques sont survenues plus tardivement, vers la fin des années 90 – début des années 2000, avec l'apparition des nouvelles molécules comme les immunomodulateurs, thalidomide et lénalidomide, ainsi que les inhibiteurs du protéasome représentés par le bortézomib.

En effet, de nombreux essais thérapeutiques ont depuis lors été menés et ont montré que

l'utilisation de ces nouvelles molécules en première ligne ou en rechute permettait une amélioration significative de la survie des patients par rapport aux traitements de référence (2,17-23). Suite à ces essais, les recommandations actuelles pour le traitement de première ligne des patients non éligibles à la greffe reposent donc sur une association Melphalan-Prednisone + thalidomide ou bortézomib. Pour les patients en situation de rechute ou réfractaires, parmi les nombreux traitements disponibles, il est donc possible d'utiliser le lénalidomide dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet son utilisation dès la première rechute.

Ainsi, dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple du sujet âgé non éligible à la greffe et dans le suivi des recommandations, il est donc possible d'utiliser le lénalidomide, analogue du thalidomide, en situation de rechute chez des patients antérieurement traités par du thalidomide en première ligne. Ces deux molécules ayant le même mécanisme d'action antimyéломateuse (35), il est légitime de se poser la question de l'efficacité du lénalidomide après prescription de thalidomide et cela quelle que soit la réponse au traitement initial ; les cellules myélomateuses pouvant développer un mécanisme de résistance globale à cette classe médicamenteuse.

Deux études sur ce sujet ont déjà montré que le fait d'avoir reçu du thalidomide n'influçait ni la qualité de la réponse au lénalidomide ni le devenir des patients (36,37). Les médianes de survie sans progression et les taux de réponse globale obtenus étant comparables à ceux des études MM-009 et MM-010 (22,23), et cela même chez les patients réfractaires ou en rechute après thalidomide.

Nous avons donc voulu confirmer ces données de maintien de l'efficacité du lénalidomide

après traitement par thalidomide en première ligne. Pour cela, nous avons conduit une étude rétrospective dans le but d'évaluer la réponse au lénalidomide et le devenir des patients tant en termes de survie sans progression qu'en survie globale selon la qualité de la réponse et la durée de la rémission obtenues après thalidomide.

II. LE MYELOME MULTIPLE.

A. Quelques généralités.

1. Définition.

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne lymphoïde incurable caractérisée par la présence d'une prolifération tissulaire de plasmocytes tumoraux sécrétant une immunoglobuline (Ig) monoclonale.

2. Epidémiologie.

Le MM est la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 70 ans : 65 % des patients ayant plus de 65 ans lors du diagnostic et 20 % plus de 80 (1,2).

Son incidence annuelle, qui augmente avec l'âge, est d'environ 3 à 5 nouveaux cas/an/100000 habitants (3,4). Cependant, en raison du vieillissement de la population, on s'attend à une progression de celle-ci.

Parmi les facteurs de risque identifiés, on retiendra la gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS qui peut précéder parfois de plusieurs années le myélome. Le risque de développer un authentique myélome sur une MGUS étant évalué à 1 % par an (5). Les études épidémiologiques évoquent

également comme autres facteurs de risque : l'exposition aux pesticides, au benzène, aux solvants organiques et aux rayonnements ionisants.

3. Présentation clinique et critères diagnostiques.

Le diagnostic de MM peut être évoqué devant des tableaux cliniques divers. Il peut s'agir soit :

- d'un tableau rhumatismal avec des douleurs osseuses inflammatoires révélatrices de lésions ostéolytiques diffuses, de fractures ou de tassements vertébraux,
- d'un tableau hématologique avec une asthénie et des infections itératives révélant une insuffisance médullaire,
- d'un tableau biochimique avec hyperprotidémie et pic monoclonal isolés ou associés à une insuffisance rénale et/ou une hypercalcémie et/ou un syndrome d'hyperviscosité.

Les objectifs du bilan initial (Tableau 1) seront alors :

- de confirmer le diagnostic de MM,
- de déterminer le type d'Ig et le stade de la maladie,
- de déterminer les facteurs pronostics et les éléments du suivi de la réponse.

Tableau 1 : Bilan initial d'un myélome multiple au diagnostic.

Hémogramme	
Biochimie sur sang et urine	Ionogramme, créatinine, calcémie Electrophorèse des protéines et immunofixation sur sang Electrophorèse des protéines et immunofixation urinaire Protéinurie de Bence Jones Dosage pondéral des Ig Dosage des chaînes légères libres sériques
Myélogramme et/ou biopsie ostéomédullaire	
Cytogénétique	Caryotype et hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH)
Imagerie	Radiographies standards +/- imagerie par résonance magnétique

Le diagnostic de MM sera alors retenu en présence des trois éléments suivants

(6) :

- présence d'une Ig monoclonale dans le sang et les urines quel que soit son taux (à l'exception des myélomes non sécrétant). L'identification de cette Ig par immunofixation montre qu'il s'agit d'une Ig G dans 50 % des cas, d'une Ig A dans 20 % et de chaînes légères kappa ou lambda dans 20 % des cas également,
- présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %
- et présence d'au moins un critère clinique dit de CRAB dont la liste est détaillée ci-dessous :
 - o hypercalcémie \geq à 115 mg/L,
 - o insuffisance rénale avec une créatinine $>$ à 173 μ mol/L,
 - o anémie $<$ à 10 g/dL ou perte de deux points par rapport à la limite inférieure de la norme,
 - o présence de lésions osseuses.

4. Les facteurs pronostiques.

Comme signalé précédemment, le MM est une maladie incurable dont la médiane de survie est de trois ans environ avec un intervalle estimé entre 6 mois et 10 ans (7,8). Cette grande hétérogénéité s'explique par la présence de facteurs de mauvais pronostics chez les patients ayant la survie la plus courte. Parmi les facteurs pronostiques actuellement reconnus, certains ont été identifiés il y a plusieurs dizaines d'années, d'autres beaucoup plus récemment. L'identification de ces facteurs lors du diagnostic est un élément important permettant de reconnaître rapidement les patients dont l'évolution sera défavorable. Même si, à l'heure actuelle, aucun de ces facteurs pronostiques n'a d'impact sur le choix du traitement.

a) La β 2 microglobuline.

La β 2 microglobuline (β 2m) est un des facteurs pronostiques les plus anciennement connus et toujours d'actualité dont l'augmentation est associée à une survie plus courte (9,10) (Annexe 1).

Son élimination étant rénale, la β 2m est donc également augmentée en cas d'altération de cette fonction. Malgré cela, son taux conserve sa valeur pronostique quelle que soit la clairance de la créatinine puisque l'insuffisance rénale a également un impact pronostique.

b) L'International Staging System.

Comme dans d'autres hémopathies malignes, un index pronostic a été développé dans le MM (8). Il s'agit de l'*International Staging System* ou score ISS. Ce score, basé sur deux dosages simples, celui de la β 2m et de l'albumine, en fait un test simple d'utilisation en pratique clinique et facilement reproductible contrairement à la classification de Salmon et Durie (Annexe 2) utilisée depuis 1975 et dont la caractéristique est d'être le reflet de la masse tumorale (11).

Le score ISS permet ainsi de distinguer trois groupes de patients dont les médianes de survies sont significativement différentes ($p < 0.0001$) (Tableau 2).

Ce test a cependant des limites avec notamment l'absence de prise en compte de l'impact pronostique de certaines anomalies cytogénétiques comme nous allons le voir ci-dessous.

Tableau 2: Score ISS.

Stades	Paramètres	Survie médiane
Stade I	β 2m < 3,5 mg/L et albumine \geq 35 g/L	62 mois
Stade II	Ni I, ni III	44 mois
Stade III	β 2m \geq 5,5 mg/L	29 mois

c) Place des anomalies cytogénétiques.

Depuis déjà plusieurs années, les anomalies cytogénétiques ont montré

qu'elles jouaient un rôle important dans l'évolution de certaines hémopathies malignes et avaient même parfois un impact dans le choix du traitement de celles-ci. C'est notamment le cas pour les leucémies aigües et les myélodysplasies. Pour ce qui est du MM, la mise en évidence de la valeur pronostique de certaines anomalies cytogénétiques est beaucoup plus récente. A l'heure actuelle, la connaissance de la présence de ces anomalies nous permet d'avoir une indication sur l'évolution future de la maladie mais n'a à ce jour toujours aucun poids sur le choix du traitement (12).

Le décalage temporel existant entre les connaissances cytogénétiques des leucémies aigües et celles du MM s'explique par les difficultés techniques rencontrées lors de la réalisation d'un caryotype chez les patients atteints de MM. En effet, en raison d'une infiltration médullaire souvent pauvre (plasmocytose moyenne de 6 %) (10), d'échantillons fréquemment hémodilués et d'une prolifération tumorale lente, l'obtention d'un caryotype chez ces patients est souvent difficile et permet d'expliquer que cette technique ne détecte que 30 % des anomalies. Un caryotype normal ne doit donc pas conduire à la conclusion d'une absence d'anomalies. La FISH s'avère être alors un complément nécessaire à l'évaluation cytogénétique d'un MM puisqu'elle permet de détecter des anomalies dans 90 % des cas (10).

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées sont (10,12) :

- la délétion del(13) retrouvée dans 50 % des cas et fréquemment associée à une délétion 17p et une translocation (4;14),
- la translocation t(4;14) retrouvée dans 15 % des cas et associée dans

85 % à une del(13),

- la délétion del(17p) retrouvée dans 10 % des cas,
- la translocation t(11;14) mise en évidence dans 20 % des cas (différente de celle du lymphome du Manteau),
- la translocation t(14;16) retrouvée dans 5 % des cas
- et l'hyperdiploïdie dont la fréquence est de 40 %.

Cependant, toutes ces anomalies n'ont pas le même impact sur la survie. Ainsi, dans l'étude de Avet-Loiseau *et al.* (10), l'analyse multivariée montre que les seuls facteurs pronostiques indépendants pour la survie sont la del(17p), la t(4;14) et le taux de $\beta 2m$. Ils permettent ainsi de distinguer trois groupes de malades au devenir nettement différent (Annexe 3) :

- un groupe de bon pronostic caractérisé par une $\beta 2m$ basse et une absence d'anomalies cytogénétiques et dont la survie à 4 ans est évaluée à 83 %,
- un groupe de très mauvais pronostic présentant une t(4;14) ou une del(17p) et $\beta 2m$ augmentée dont la médiane de survie globale est de 19 mois seulement,
- et un groupe de pronostic intermédiaire.

Cette étude montre également que l'impact pronostique négatif de la del(17p) et de la t(4;14) se maintient au sein d'un même groupe ISS et constitue ainsi un argument pour l'élaboration d'un nouveau score pronostique incluant les anomalies cytogénétiques. (Annexe 4).

5. **Prise en charge thérapeutique d'un myélome multiple.**

La prise en charge thérapeutique d'un MM dépend du caractère symptomatique ou non de celui-ci, mais également de l'âge du patient et de ses comorbidités.

En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique et une simple surveillance clinico-biologique est alors préconisée (13).

En cas de myélome symptomatique, c'est principalement l'âge qui déterminera le type de prise en charge. Ainsi, pour les patients de moins de 65 ans sans comorbidités, le traitement standard est la réalisation d'une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (14). Pour les patients non éligibles à la greffe, du fait de leur âge ou de leurs antécédents, le traitement de première ligne reposera sur une association thérapeutique à base de Melphalan-Prednisone plus une des deux nouvelles molécules suivantes, thalidomide ou bortézomib.

Notre étude concerne une cohorte de sujets âgés non éligibles à la greffe. Nous allons donc développer dans le chapitre suivant la prise en charge de ce type de patients.

B. Prise en charge thérapeutique du myélome du sujet âgé non éligible à la greffe.

Depuis les années 60 et jusqu'en 2007, le traitement de première ligne de référence

des sujets âgés non éligibles à la greffe était le protocole Alexanian, association de melphalan 0,25 mg/kg/jour et de prednisone 2 mg/kg/jour administré de J1 à J4 toutes les six semaines (7,15).

Durant toutes ces années, aucune autre association thérapeutique n'avait montré sa supériorité par rapport à Melphalan-Prednisone (MP). En effet, une méta-analyse de 1998 portant sur 27 essais randomisés comparant MP à plusieurs autres polychimiothérapies a montré que ces dernières permettaient certes d'obtenir un taux de réponse globale significativement plus important qu'avec MP (60 % *versus* 53 %, $p < 0,00001$), mais qu'aucune d'entre elles n'avaient permis d'amélioration de la survie globale ($p = 0,6$). De plus, MP était mieux tolérée (16).

Le protocole Alexanian est donc resté le traitement standard de première ligne des patients non éligibles à la greffe pendant une quarantaine d'années. La médiane de survie avec cette association étant seulement de trois ans environ, il fallait trouver de nouveaux moyens thérapeutiques pour améliorer le devenir de ces patients (7).

L'apparition des immunomodulateurs (thalidomide et légalidomide) et des inhibiteurs du protéasome (bortézomib) au début des années 2000, qu'ils soient utilisés en première ligne ou en rechute, a enfin permis d'améliorer la survie des patients, qu'ils soient éligibles ou non à la greffe (17). Actuellement, seule le thalidomide et le bortézomib ont l'AMM pour une utilisation en première ligne chez les sujets âgés en association avec MP. MP + Thalidomide et MP + bortézomib (MPV) ont en effet montré leur supériorité par rapport à MP tant en terme de survie sans progression (SSP) qu'en survie globale dans des études randomisées de phase III (2,18-22). Concernant le légalidomide, son utilisation en première ligne est en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques. A ce jour, il n'a l'AMM qu'en situation de rechute en association à de la dexaméthasone (23,24).

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous nous intéresserons principalement au traitement à base de thalidomide et lénalidomide et ferons un résumé des principales études ayant conduit aux AMM d'utilisation de ces deux molécules dans le MM.

1. Melphalan-Prednisone + Thalidomide en première ligne.

C'est à la fin des années 90 que le thalidomide, molécule initialement mise sur le marché en 1956 comme hypnotique puis retirée en 1962 en raison de sa tératogénicité, a été utilisé pour la première fois dans le traitement du MM réfractaire ou en rechute par Singhal *et al* (25). Cette utilisation a été motivée suite à la mise en évidence de l'activité antiangiogénique de cette molécule et par la découverte d'une augmentation de l'angiogenèse dans la moelle osseuse des patients atteints de MM (26,27).

Ainsi, en 1999, Singhal *et al.* ont montré pour la première fois l'efficacité du thalidomide en monothérapie chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires et déjà lourdement traités. Le taux de réponse globale alors obtenu était de 32 % dont 2 rémissions complètes et le délai médian jusqu'à progression n'était pas atteint après 15 mois de suivi (25). Cette efficacité a par la suite été confirmée par plusieurs études. Une revue de la littérature portant sur 42 essais de phase II d'utilisation du thalidomide en monothérapie et en rechute montre en effet un taux de réponse globale de 29,4 % [intervalle : 27 à 32 %] et une médiane de survie globale de 14 mois [intervalle : 5 à 58 mois] (28). Devant ces bons résultats chez des patients en rechute ou réfractaires, l'utilisation du thalidomide en première ligne s'est développée, notamment en association avec MP considérée jusqu'alors comme le standard de

traitement des sujets âgés.

La première étude ayant évalué l'efficacité de MP + Thalidomide (MPT) en première ligne chez des patients non éligibles à la greffe est celle de Palumbo *et al.* (29). Il s'agissait d'une étude de phase II ayant inclus 49 patients avec une médiane d'âge de 71 ans [61 - 72 ans]. Le thalidomide était administré à la posologie de 100 mg/j jusqu'à progression et les cycles de MP tous les mois pendant 6 mois. Les résultats obtenus ont été les suivants : un taux de réponse globale de 73 % dont 18,4 % de réponse complète, une médiane de survie sans évènements de 30 mois et une survie globale à 2 ans de 91 %. C'était alors la première fois qu'une association thérapeutique permettait d'obtenir un bénéfice sur la survie ; la médiane de survie sans évènements étant jusqu'à lors de 20 mois environ (16,29).

Par la suite, cinq études randomisées de phase III comparant MPT à MP ont confirmé l'efficacité de MPT en première ligne chez des patients non éligibles à la greffe : une étude italienne (18), deux études de l'intergroupe francophone du myélome (IFM) (2,19), une étude du groupe nordique (21) et une étude du groupe HOVON (20). Ces études ont montré que l'ajout de thalidomide à la classique association MP permettait d'obtenir des résultats significativement supérieurs au traitement de référence à la fois en terme de taux de réponse globale (de 57 à 76 % *versus* 31 à 48 %) et de SSP (de 15 à 28 mois *versus* 11 à 19 mois). Mais également en terme de survie globale dans les deux études du groupe francophone (de 44 à 52 mois *versus* 29 à 33 mois) (2,19). Les caractéristiques et les principaux résultats de ces cinq études sont résumés dans les Tableaux 3 et 4.

Tableau 3: Caractéristiques des 5 essais randomisés de phase III comparant MPT à MP.

	GIMENA ⁽¹⁸⁾	IFM 99-06 ⁽¹⁹⁾	IFM 01-01 ⁽²⁾	WAAGE ⁽²¹⁾	HOVON ⁽²⁰⁾
Population	255	427	229	357	333
Age (ans)	60-85 médiane 72	65 -75	≥ 75 médiane 78,5	médiane 74	≥ 65 ans médiane 73
Cycles	6 c / 4 sem	12 c / 6 sem	12 c / 6 sem	c / 6 sem jusqu'à plateau	8 c / 4 sem
Dose M	4 mg/m ² /j J1 à J7	0,25 mg/kg/j J1 à J4	0,2 mg/kg/j J1 à J4	0,25 mg/kg/j J1 à J4	0,25 mg/kg/j J1 à J5
Dose Thal (mg/j)	100 jusqu'à progression	50 à 400 72 sem	100 72 sem	400 jusqu'à plateau puis 200 mg/j arrêt à la progression	200 sur 8 mois puis 50 jusqu'à progression
Durée Thal* (mois)	8	11	13,5	8	8

GIMENA = groupe italien/ M = Melphalan/ Thal= Thalidomide/ sem = semaines/ c = cycles/

* durée médiane d'utilisation de la thalidomide

Tableau 4: Principaux résultats des 5 essais de phase III comparant MPT à MP.

	GIMENA ⁽¹⁸⁾			IFM 99-06 ⁽¹⁹⁾			IFM 01-01 ⁽²⁾			WAAGE ⁽²¹⁾			HOVON ⁽²⁰⁾		
	MPT	MP	<i>p</i>	MPT	MP	<i>p</i>	MPT	MP	<i>p</i>	MPT	MP	<i>p</i>	MPT	MP	<i>p</i>
Réponse Globale (%)	76	47,6	< 0,05	76	35	< 0,0001	62	31	< 0,001	57	40	< 0,001	66	45	< 0,001
Réponse Complète (%)	15,5	2,4		13	2	0,0008	7	1	< 0,001	13	4		ND	ND	ND
SSP (mois)	54*	27*	0,0006*	27,5	17,8	< 0,0001	24,1	18,5	< 0,001	15	14	NS	15	11	< 0,002
Survie globale (mois)	80**	64**	0,19**	51,6	33,2	0,0006	44	29,1	0,028	29	32	0,16	40	31	0,05

SSP = survie sans progression/ MPT = Melphalan + Prednisone + Thalidomide/ MP = Melphalan + Prednisone/ ND = non disponible/ NS = non significatif.

* = survie sans évènement à 2 ans (%) / ** = survie globale à 3 ans (%)

Comme signalé précédemment, seules les études de l'IFM ont montré une amélioration significative de la survie globale avec MPT. La particularité de l'étude IFM 99-06 est d'avoir un troisième bras de randomisation comprenant une chimiothérapie d'induction suivie de deux autogreffes à conditionnement réduit (melphalan 100 mg/m²) chez des patients âgés de 65 à 75 ans (19). En plus de montrer la supériorité de MPT *versus* MP, cette étude montre également que MPT améliore significativement la SSP et la survie globale par rapport à l'autogreffe (respectivement $p=0,0002$ et $p=0,027$) avec une absence de différence entre le groupe « autogreffe » et le groupe « MP » à la fois pour la SSP ($p=0,25$) et la survie globale ($p=0,32$). A ce jour, il s'agit de la seule étude à avoir montré la supériorité de MPT par rapport à l'autogreffe chez des sujets âgés (19) (Annexe 5). Quant à l'essai IFM 01-01, sa spécificité est d'avoir confirmé la supériorité de MPT par rapport à MP chez des patients plus âgés : la médiane d'âge dans cette étude étant de 78,5 ans [intervalle : 75 à 89] et 36 % de la cohorte ayant plus de 80 ans, et cela avec une tolérance satisfaisante grâce à une adaptation des posologies (2).

Dans les trois autres études, l'amélioration de la SSP avec MPT ne s'est pas traduite en termes de survie globale (18,20,21). On peut tout de même noter que dans l'étude du groupe HOVON, il existe une tendance à l'amélioration de la survie globale dans le groupe MPT (40 mois *versus* 31, $p=0,05$) (20). Pour ce qui est de l'étude du groupe nordique, elle est la seule à ne pas montrer d'amélioration à la fois de la survie globale et de la SSP avec MPT (21). Cela peut s'expliquer en partie par le fait que leur cohorte compte un tiers de patients avec un *performans status* (PS) supérieur ou égal à 3, contre 6 à 8 % de ce type de patients dans les autres études (2,18,19).

Malgré de bons résultats en terme de réponse au traitement et de SSP, il persistait un doute sur l'impact positif de l'association MPT sur la survie globale

puisque seules deux études sur cinq ont montré cet avantage (2,19). Une méta-analyse reprenant l'ensemble des données des cinq essais précédemment cités ainsi que d'un sixième a donc été conduite (30,31). Celle-ci a permis de confirmer de manière formelle que l'association MP + Thalidomide améliorait significativement la SSP (20 mois *versus* 15, $p < 0,0001$) et la survie globale (39 *versus* 33, $p = 0,004$) des patients par rapport à MP (Annexe 6).

L'ensemble des études citées a également permis de montrer que la tolérance au thalidomide était globalement bonne, même chez les sujets les plus âgés grâce à une adaptation des doses (2,18-21). Les effets indésirables les plus souvent signalés sous thalidomide sont la somnolence, l'asthénie, la constipation, la neuropathie périphérique et les accidents thromboemboliques.

Concernant la neuropathie périphérique, elle touche 10 à 55 % des patients selon les études et représente une cause fréquente d'arrêt de traitement. Cependant, dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une atteinte légère à modérée de grade 1 à 2 nécessitant une simple surveillance clinique et une diminution des doses si nécessaire (2,18-21).

Pour ce qui est des accidents thromboemboliques, leur incidence varie de 6 à 20 % sous MPT en l'absence de traitement antithrombotique préventif (2,18-21). Cette incidence passe de 20 à 3 % ($p = 0,005$) dans l'étude du groupe italien après qu'un traitement anticoagulant prophylactique par enoxaparine ait été introduit en cours d'étude (18). Dans l'essai IFM 01-01 et l'étude du groupe nordique, le nombre d'épisodes thromboemboliques est équivalent quel que soit le bras de traitement malgré l'absence de prophylaxie systématique (6 à 8 %, $p = \text{NS}$) (2,21). Dans l'essai IFM 01-01, l'absence d'augmentation des cas de thromboses sous MPT peut

s'expliquer par une forte probabilité d'utilisation de traitements antithrombotiques pour une autre raison médicale chez une population âgée présentant de fréquentes comorbidités cardio-vasculaires (2). Cet usage fréquent d'antithrombotiques a été confirmé par l'étude du groupe nordique puisque celle-ci révèle que 40 % des patients de chaque groupe étaient sous traitement antithrombotique pour une autre cause (21). Ainsi, les études IFM 01-01, du groupe italien et du groupe nordique montrent l'intérêt d'une prophylaxie antithrombotique sous thalidomide (2,18,21).

L'ensemble des publications citées ci-dessus ayant montré l'efficacité et la tolérance du thalidomide, l'association Melphalan+Prednisone+Thalidomide est devenue un standard de traitement du MM symptomatique des sujets âgés non éligibles à la greffe en première ligne.

2. Place du lénalidomide dans la prise en charge du myélome multiple du sujet âgé.

C'est en raison des effets indésirables du thalidomide (constipation, neuropathie périphérique et événements thromboemboliques) que le lénalidomide a été développé. Il s'agit d'un immunomodulateur, analogue au thalidomide (Annexe 7), dont les données précliniques ont montré qu'il avait un effet antimyéломateux plus puissant et une meilleure tolérance (24).

C'est sur la base de ces résultats qu'ont été conduits les premiers essais cliniques d'utilisation du lénalidomide (Len) chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire.

La première étude à avoir montré l'efficacité du lénalidomide dans la prise en charge du MM est une étude de phase I d'escalade de dose. Le Len était administré en monothérapie chez des patients présentant un MM en rechute ou réfractaires et déjà lourdement traités (2 à 6 lignes de traitement auparavant). Cette étude, qui a permis de déterminer la dose de 25 mg/j comme étant la dose maximale tolérée, a également montré un taux de réponse globale très satisfaisant. En effet, 17 patients/24 soit 71 % de la cohorte ont présenté une diminution du pic monoclonal d'au moins 25 % (32). Suite à ces résultats, une étude de phase II a rapidement suivi. Il s'agissait d'une étude randomisée testant deux schémas d'administration du Len chez des patients en rechute ou réfractaires avec, en cas de progression ou de stabilité après 2 cycles, un ajout de dexaméthasone (DXM). 102 malades ont été inclus dont 68 ont reçu de la DXM. Les résultats obtenus pour l'ensemble de la cohorte sont les suivants : un taux de réponse globale (réponse d'au moins 25 %) de 54 % dont 25 % (26/102) sous Len seul et 29 % (20/68) après ajout de DXM, une médiane de SSP de 4,6 mois et une médiane de survie globale de 27 mois chez des patients lourdement traités (33).

Ces résultats satisfaisants du lénalidomide en rechute et l'augmentation du taux de réponse après ajout de DXM sont à l'origine de la mise en place de deux études randomisées de phase III comparant, en aveugle, l'association Len + DXM à DXM + placebo chez des patients présentant un MM en rechute ou réfractaires (23,24). Ces deux études, MM-009 et MM-010, ont permis d'inclure un total de 704 malades. Leurs schémas d'administration étaient identiques : les patients étaient randomisés pour recevoir soit du lénalidomide ou le placebo à la posologie de 25 mg/j de J1 à J21 tous les 28 jours + de la DXM 40 mg/j pour tous les patients de J1 à J4, J9 à J12 et de J17 à J20 pendant 4 cycles puis de J1 à J4 pour les cycles suivants. Ce traitement était poursuivi jusqu'à progression ou événements indésirables graves. Ces deux études ont

montré la supériorité de l'association Len + DXM par rapport à DXM + placebo avec une amélioration significative du taux de réponse globale défini par une diminution d'au moins 50 % du pic monoclonal (60 *versus* 20 %), du délai jusqu'à progression (11 *versus* 5 mois) et même de la survie globale (30 *versus* 20 mois) malgré un suivi médian de seulement 17,6 mois pour l'étude MM-009 et de 16,4 mois pour l'étude MM-010 (Tableau 5). Cette supériorité de l'association Len + DXM a été retrouvée dans toutes les stratifications étudiées : nombre de lignes de traitement préalables (1 *versus* > à 1), exposition ou non au thalidomide, niveau de β 2m, avec à chaque fois une différence significative en faveur de l'association Len + DXM ($p < 0,001$) (23,24).

Tableau 5 : Principaux résultats des essais MM-009 et MM-010.

	MM-009 ⁽²³⁾			MM-010 ⁽²⁴⁾		
	n = 353			n = 351		
	Len n=177	Placebo n=176	<i>p</i>	Len n=176	Placebo n=175	<i>p</i>
Taux de réponse globale (%)	61	20	<0,001	60,2	24	<0,001
RC	14,1	0,6	<0,001	15,9	3,4	<0,001
TBRP	10,2	1,1		8,5	1,7	
RP	36,7	18,2		35,8	18,9	
TTP (médiane, mois)	11,1	4,7	<0,001	11,3	4,7	<0,001
Survie globale (médiane, mois)	29,6	20,2	<0,001	Non atteint	20,6	0,03

Len = lénalidomide/ RC = réponse complète/ TBRP = très bonne réponse partielle/ RP = réponse partielle/ TTP = délai jusqu'à progression.

Ces très bons résultats en situation de rechute ont permis au lénalidomide d'obtenir une AMM pour son utilisation dans le MM dès la première rechute, en association à de la DXM.

En 2009, Dimopoulos *et al.* a rassemblé les données des patients issus des études MM-009 et MM-010. Cette analyse globale a permis de confirmer la supériorité de l'association Len + DXM par rapport à DXM seule sur le taux de réponse globale (60,6 *versus* 21,9 %, $p < 0,001$), le taux de réponse complète (15 *versus* 2 %, $p < 0,001$) et le délai médian jusqu'à progression (13,4 *versus* 4,6 mois, $p < 0,001$). Le point important de cette étude concernait la survie globale où, après un suivi médian de 48 mois, les patients traités par Len + DXM conservaient une survie globale significativement plus longue que les patients traités par DXM seule (médiane de 38 mois *versus* 31,6, $p = 0,045$). Et cela malgré le fait que 47,6 % des patients du bras DXM + placebo aient reçu du lénalidomide à la progression ou lors de la levée d'aveugle (Annexe 8) (34).

Concernant les toxicités, les études ont montré que les effets indésirables de grade 3 à 4 étaient plus fréquents dans le bras Len + DXM ($p < 0,0001$). Dans la majorité des cas, il s'agit alors de toxicité hématologique ou d'évènements thromboemboliques, la neuropathie périphérique étant quant à elle quasi inexistante sous lénalidomide par rapport à ce qui peut être décrit sous thalidomide (23,24,34).

Les cytopénies sous lénalidomide représentent la cause la plus fréquente de diminution de doses mais rarement d'arrêt définitif du traitement. Les neutropénies de grade 3 à 4 surviennent dans 35,4 % des cas *versus* 3,4 % sous DXM seule ($p < 0,05$), les thrombopénies de grade 3 à 4 dans 13 % des cas *versus* 6,3 % ($p < 0,05$) et l'anémie dans 10,8 *versus* 6 % des cas ($p < 0,001$) (34). Une surveillance de l'hémogramme suffit pour contrôler ces cytopénies et mettre en place les mesures adéquates (arrêt transitoire du traitement, diminution des doses, utilisation de facteurs de croissance granulocytaire ou d'analogue de l'érythropoïétine).

L'incidence des thromboses veineuses est également plus importante sous lénalidomide de l'ordre de 11 à 15 % en l'absence de prophylaxie ($p < 0,001$). Cela est à l'origine de recommandations pour la mise en place d'un traitement antithrombotique prophylactique selon les facteurs de risque associés (23,24).

III. Objectifs de l'étude.

Comme nous venons de le voir, lors de la prise en charge de patients atteints de MM nous pouvons être amenés à utiliser du lénalidomide chez des patients ayant reçu en première ligne un traitement à base de thalidomide.

Thalidomide et lénalidomide sont deux immunomodulateurs qui présentent, malgré des profils de toxicités très différents, un mécanisme d'action identique (27,35) (Annexe 9). De ce fait, il est légitime de penser que les patients en rechute après thalidomide ou réfractaires à ce traitement présentent une résistance au lénalidomide.

L'objectif de notre étude est donc de déterminer l'impact d'une exposition préalable au thalidomide sur la réponse et le devenir des patients sous lénalidomide.

A l'heure actuelle, seules deux études ont déjà été publiées sur ce sujet et montrent que le fait d'avoir reçu du thalidomide n'influence pas la qualité de la réponse au lénalidomide ni le devenir des patients (36,37).

La première de ces études (basée sur une analyse des 704 malades inclus dans les essais MM-009 et MM-010) montre que la survie globale des patients traités par Len + DXM n'est pas modifiée par l'exposition au thalidomide (Thal). En effet, la différence de survie entre les patients exposés et ceux non exposés, respectivement 33 et 36 mois, n'est pas significative. Il est tout de même constaté que les patients non exposés ont un taux de réponse globale et une SSP significativement supérieurs aux valeurs des patients exposés. Malgré cela, les patients exposés au Thal et traités par Len + DXM conservent une SSP et un taux de réponse globale significativement supérieurs à ceux des patients exposés et traités par DXM seule, et cela reste valable même chez les malades réfractaires ou en rechute sous Thal (37) (Annexe 10). La deuxième étude est une étude rétrospective italienne ayant inclus 106 patients présentant un MM en rechute traité par Len + DXM et ayant des antécédents de

traitement à base de thalidomide. 80 patients étaient définis comme « résistants » au thalidomide c'est à dire en rechute *on therapy* ou réfractaires et 26 étaient dits « sensibles » car ayant obtenus au moins une réponse partielle. Dans cette étude, il n'existe aucune différence entre les patients « résistants » au thalidomide et ceux « sensibles » à la fois pour le taux de réponse globale, la SSP et la survie globale sous Len (36) (Annexe 11).

Ces deux études confirment donc le maintien de l'efficacité du lénalidomide en rechute après une exposition préalable au thalidomide avec des résultats comparables à ceux des études MM-009 et MM-010 (23,24).

Les études évaluant l'efficacité du lénalidomide après un traitement à base de thalidomide étant au final peu nombreuses, nous avons jugé important de mener une autre étude sur ce sujet en nous concentrant plus particulièrement sur les patients âgés non éligibles à une intensification thérapeutique par autogreffe, ce qui n'était pas le cas dans les précédentes études. Nous avons donc conduit une étude rétrospective dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du lénalidomide en terme de taux de meilleure réponse, de SSP et de survie globale ainsi que sa tolérance chez des patients traités l'association MP + Thalidomide en première ligne et de déterminer si possible des facteurs prédictifs d'efficacité.

IV. PATIENTS ET METHODES.

A. Type d'étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et observationnelle.

B. Les patients.

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été les suivants :

- présenter un MM en rechute,
- avoir reçu en première ligne thérapeutique du thalidomide en association à MP,
- et avoir reçu lors de la première ou deuxième rechute du lénalidomide en association à de la DXM.

Notre étude a été menée au sein de deux centres français : le service d'hématologie du centre hospitalier universitaire de Nancy (CHU) et le service d'hématologie du centre hospitalier universitaire de Toulouse. Au total, 52 patients ont été inclus.

Les données ont été obtenues par consultation des dossiers médicaux, le recueil ayant été effectué entre le 5 avril et le 29 décembre 2011.

C. Définition de la réponse au traitement et du devenir des patients.

La réponse au traitement a été évaluée selon les critères définis par *l'International*

Myeloma Working Group (IMWG) (38) (Tableau 6).

Tableau 6 : Critères de réponse au traitement d'un MM selon l'IMWG.

Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none">• immunofixation sanguine et urinaire négatives• et taux de plasmocytes dans la moelle osseuse \leq à 5 %.• ou disparition d'un plasmocytome.
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none">• électrophorèse des protéines sériques ou urinaires négatives mais immunofixation positive,• ou réduction \geq à 90 % de l'Ig monoclonale sérique et réduction de l'Ig monoclonale urinaire $<$ à 100 mg/24H.
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none">• réduction \geq à 50 % de l'Ig monoclonale sérique et réduction de l'Ig monoclonale urinaire \geq à 90 % ou $<$ à 200 mg/24H,• ou baisse \geq à 50 % de la différence entre le taux de chaînes légères impliquées et le taux de chaînes légères non impliquées,• ou baisse \geq à 50 % du taux de plasmocytes médullaires (si taux initial \geq à 30 %),• ou réduction du volume d'un plasmocytome \geq à 50 %.

Toujours selon l'IMWG, le diagnostic de progression de la maladie a été retenu devant la présence d'un ou plusieurs critères suivants :

- une augmentation \geq à 25 % de l'Ig monoclonale dans le sang (ou \geq 5 g/L) ou les urines (ou \geq 200 mg/24H) sur deux mesures successives,
- une augmentation \geq à 25 % des chaînes légères (ou \geq 100 mg/L),
- une plasmocytose médullaire $>$ 10 %,
- l'apparition de nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes ou augmentation de taille de lésions déjà existantes,
- l'apparition d'une hypercalcémie.

La maladie est considérée comme stable (SD) lorsqu'elle ne répond à aucun critère de RC, TBRP, RP ou progression.

Le terme de réponse globale désigne l'ensemble des patients présentant au moins une RP.

La SSP correspond au délai entre la date de début du traitement par légalidomide et la date de progression de la maladie ou de décès (toutes causes confondues). La survie globale (SG) est quant à elle définie par le délai entre la date de début du traitement par thalidomide ou légalidomide et la date de survenue du décès ou la date des dernières nouvelles du patient vivant.

D. Définition des facteurs prédictifs testés.

Les facteurs prédictifs de réponse que nous avons voulu tester sont :

- la qualité de la réponse après MPT. En raison de l'effectif de notre cohorte, nous avons décidé de définir deux groupes de patients :
 - o un premier correspondant aux patients en très bonne réponse c'est-à-dire ceux en RC et TBRP,
 - o un deuxième regroupant les patients en RP et SD.
- la durée de la rémission après MPT : définie selon une durée \geq ou $<$ à 24 mois,
- le moment d'administration du Len : à la première ou deuxième rechute,
- la nature biochimique ou symptomatique de la rechute au moment de l'initiation du Len : la présence d'au moins un des critères CRAB définissant le caractère symptomatique de la rechute.

E. Statistiques.

Les variables qualitatives sont décrites en pourcentage et leur association testée avec le test du Khi-Deux. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, écart-type et médiane.

Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) par la méthode de Greenwood. Les courbes ont été comparées par le test du logrank.

Tous les résultats ont été produits avec le logiciel SAS SAS/STAT 9.2 pour Windows.

V. RESULTATS.

A. *Description de la cohorte.*

1. Description de la première ligne thérapeutique.

a) **Caractéristiques de la population à l'initiation de MPT.**

Notre cohorte est constituée de 52 patients dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 7.

Au diagnostic, l'âge médian de notre population est de 72 ans [51-84 ans]. 32 (61,5 %) patients présentent un MM à Ig G, 12 (23 %) un MM à Ig A, 7 (13,5 %) un MM à chaînes légères et un patient un MM à Ig D.

Concernant les facteurs pronostiques :

- ✓ 30 patients (62,5 %) ont un MM de stade III selon la classification de Salmon et Durie, 3 un stade II et 15 un stade I.
- ✓ La répartition des stades ISS est la suivante : 39 % de stade III, 29 % de stade II et 32 % de stade I avec tout de même une absence de cette donnée pour 21 patients.
- ✓ Les recherches cytogénétiques n'ont été effectuées que dans 20 % des cas soit pour 11 patients ne nous permettant pas de tester leur impact sur la réponse à MPT et au Len. Il a été retrouvé une del(13)

dans 4 cas, une del(17p) dans 1 et une t(4;14) dans un cas également.

✓ Le taux médian de $\beta 2m$ est de 3,7 mg/L [1,3–11,5 mg/L].

Tableau 7 : Caractéristiques de la population à l’initiation de MPT.

Caractéristiques		n	(%)
Age (années)		72	[51-84]
Sexe	Homme	26	(50 %)
	Femme	26	(50 %)
Type Ig	Ig G	32	(61,5)
	Ig A	12	(23,1)
	CL	7	(13,5)
	Ig D	1	(1,9)
Stade Salmon-Durie	I	15	(31,3)
	II	3	(6,3)
	III	30	(62,5)
	Manquant	4	
Stade ISS	I	10	(32,3)
	II	9	(29)
	III	12	(38,7)
	Manquant	21	
$\beta 2m$ (mg/L)		3,7	[1,3–11,5]

Ig = immunoglobuline/ CL = chaînes légères.

Les variables qualitatives sont exprimées en % et les variables quantitatives selon leurs médianes.

b) Caractéristiques du traitement par MPT.

Le délai moyen entre la date du diagnostic et le début du traitement par MPT est de 14,8 mois \pm 30,8. Pour 11 patients, ce traitement a été initié dans le cadre de protocoles de recherche clinique : 4 patients ont été inclus dans l’étude IFM 99-06, 3 dans l’IFM 01-01 et 4 dans le protocole FIRST).

Lors de cette première ligne thérapeutique, le Thal a été débuté à la dose de 100 mg/j dans la majorité des cas (86 %, n=36) et sa durée médiane d’utilisation a été de 13 mois [1,5-21,5 mois], comparable à celles rapportées

par les études IFM 99-06 et IFM 01-01 (2,19).

Plus de la moitié des patients (56 %, n=29) ont reçu les douze cycles de MP prévus, 21 % (n=11) en ont reçu entre 9 et 11 et 19 % (n=10) moins de neuf.

20 patients (38,5 %) ont arrêté le Thal à la date programmée, 5 (9,5 %) l'ont stoppé en raison d'une progression *on therapy* et 27 (50 %) en raison d'une toxicité qui s'avérait être une neuropathie périphérique dans 23 cas. Un seul arrêt pour complication thromboembolique a été rapporté.

Le Tableau 8 résume les principales caractéristiques du traitement par MPT.

Tableau 8 : Caractéristiques du traitement par MPT.

Caractéristiques du traitement		n (%)	
Dose initiale de M (mg/kg/j)	0,25	16	(43,2)
	0,2	16	(43,2)
	< 0,2	5	(13,5)
	Manquant	15	
Dose initiale Thal (mg/j)	200	5	(11,9)
	100	36	(85,7)
	50	1	(2,4)
	Manquant	10	
Nombre de cycles de MP reçus	<9	10	(19,1)
	9 à 11	11	(21,2)
	12	29	(55,8)
	>12	2	(3,8)
Durée médiane Thal (mois)		13	[1,4-21,5]
Cause d'arrêt Thal	Fin programmée	20	(38,5)
	Progression	5	(9,6)
	Toxicité neurologique	23	(44,2)
	Toxicité thromboembolique	1	(1,9)
	Autres*	3	(3,8)

M = melphalan/ Thal = thalidomide/ *autres = 2 toxicités psychiatriques et une toxicité digestive.

Concernant la réponse des patients à MPT, celle-ci est satisfaisante avec un taux de réponse globale de 92,2 % (47/52) dont 3 RC et 16 TBRP (Tableau 9). Le délai médian jusqu'à progression est de 25,2 mois [1,6-92,1 mois] en accord avec les résultats obtenus dans les études IFM 99-06 et IFM 01-01 (2,19).

Tableau 9 : Résultats obtenus après MPT.

Résultats obtenus après MPT		n (%)	
Taux de meilleure réponse	Réponse globale	47	(92,2)
	RC	3	(5,9)
	TBRP	16	(31,4)
	RP	28	(54,9)
	SD	4	(7,8)
	Manquant	1	
Durée médiane de la rémission (mois)		25,2	[1,6-92,1]

2. Description de la cohorte à l'initiation du lénalidomide.

a) Caractéristiques de la population à l'initiation du lénalidomide.

Le Len a été débuté dès la première rechute pour 42 patients et à l'occasion de la deuxième pour les 10 autres.

A l'initiation du Len, 69 % des patients (36/52) présentaient une rechute symptomatique et 85,5 % avaient un PS entre 0 et 1.

L'ensemble des caractéristiques de la cohorte à l'occasion du traitement par Len est résumé dans le Tableau 10.

Pour les 10 patients traités par Len à la deuxième rechute, le traitement précédent reposait sur un protocole à base de bortézomib. Il s'agissait d'un schéma bi-hebdomadaire en association à de la DXM dans la plupart des cas. Tous les patients ont répondu à ce traitement avec tout de même 50 % d'arrêts prématurés pour toxicité neurologique.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients à l'initiation du lénalidomide.

Caractéristiques des patients		n	(%)
Nature de la rechute	Biochimique	16	(30,8)
	Symptomatique	36	(69,2)
PS	0	13	(31,7)
	1	22	(53,7)
	2	6	(14,6)
	Manquant	11	
Nombre de ligne précédente	1	42	(80,8)
	2	10	(19,2)
Lésions osseuses	Oui	21	(40,4)
	Non	31	(59,6)
Hb (g/dL)		11,5	[6,8-15,5]
Créatinine (mg/L)		10,1	[5,6-39]
Ca (mg/L)		95	[74-130]

PS = *performans status*/ Hb = hémoglobine/ Ca = calcémie.

Les variables quantitatives sont exprimées selon leurs médianes et intervalles et les variables qualitatives en %.

b) Caractéristiques du traitement par lénalidomide.

Pour tous les patients, le Len a été débuté en association à de la DXM à faible dose.

La dose initiale de Len a été de 25 mg/j pour 20 patients (47,5 %), de 15 mg/j pour 16 (38 %) et de 10 mg/j pour 6 (14,5 %). Le nombre de cycles de

Len + DXM administré varie de 1 à 33 avec une médiane de 8.

On compte 12 arrêts de traitement pour toxicités dont 5/12 pour toxicité hématologique et un pour complication thromboembolique. Seulement un cas de second cancer a été rapporté, il s'agit d'un carcinome cutané.

Les caractéristiques du traitement par Len + DXM reçu par les patients sont résumées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques du traitement par lénalidomide + DXM.

Caractéristiques du traitement		n	(%)
Dose initiale Len (mg/j)	25	20	(47,6)
	15	16	(38,1)
	10	6	(14,3)
	Manquant	10	
Dose de DXM (mg/sem)	40	20	(43,5)
	20	26	(56,5)
	Manquant	6	
Nombre médian de cycles reçus		8	[1-33]
Causes d'arrêt Len	Progression	16	(51,6)
	Toxicité hématologique	5	(16,1)
	Thromboses	1	(3,2)
	Choix prescripteur	3	(9,7)
	Autres toxicités	6	(19,3)
	Manquant	21	

Len = lénalidomide/ DXM = dexaméthasone/ Autres = 1 toxicité digestive, 5 fatigue généralisée.

Les résultats obtenus sous Len + DXM sont également satisfaisants malgré une absence d'évaluation de la réponse au traitement pour 10 patients.

Le taux de réponse globale est de 76,8 % soit 33 patients/42 dont 1 RC (2,3 %), 14 TBRP (32,6 %) et 18 RP (41,9 %).

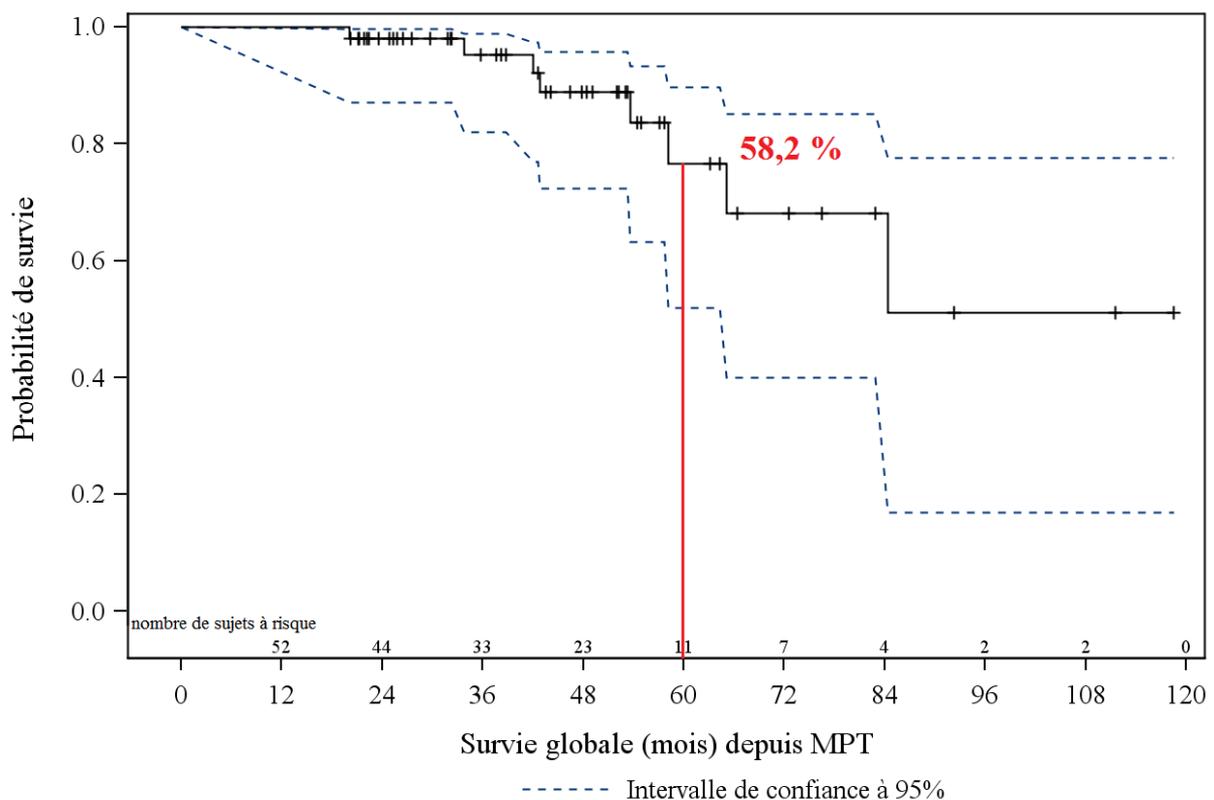
B. Devenir des patients.

1. Survie globale.

Au sein de notre cohorte, 8 décès sont survenus soit un taux de 15,4 %. 6 sont liés à l'évolution du MM et deux sont d'origine toxique (une complication infectieuse et une toxicité digestive).

Le taux de SG de la population depuis le début de MPT (SG-MPT) est de 58,2 % à 5 ans avec une médiane actuellement non atteinte (Figure 1).

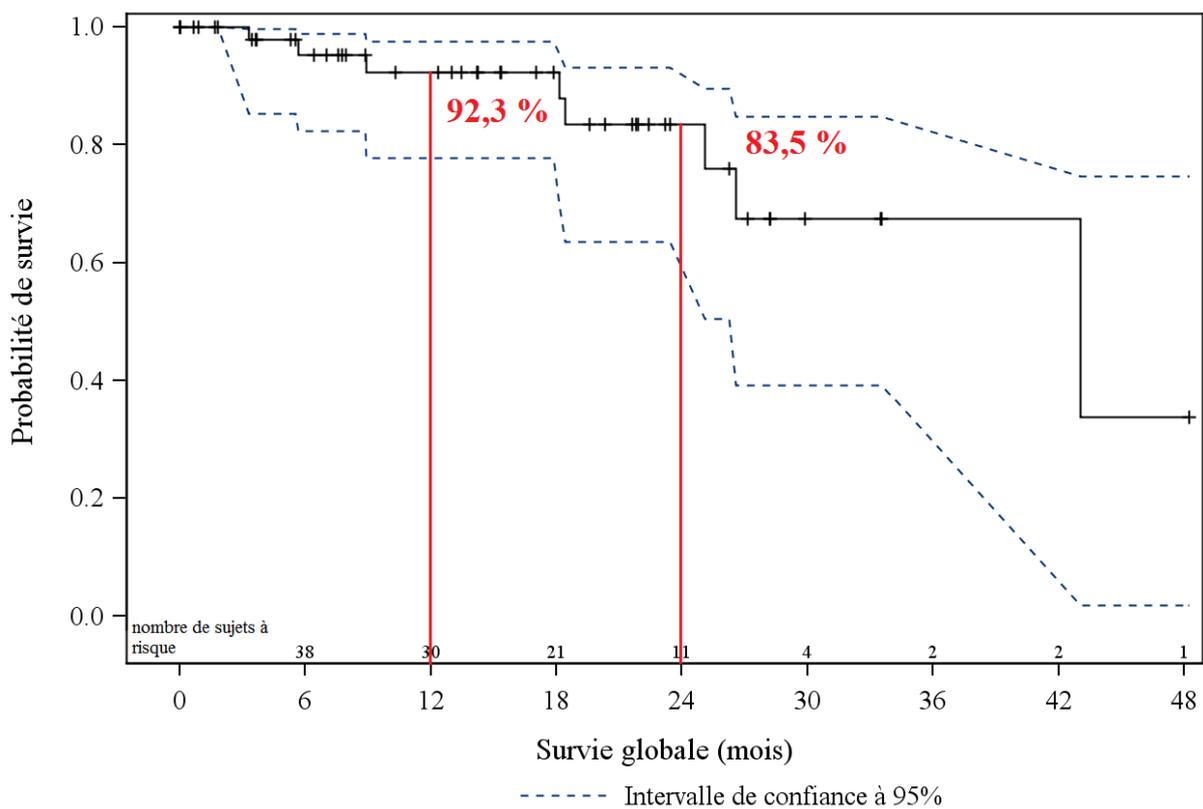
Figure 1 : Survie globale de la population depuis le début de MPT.



Le taux de SG de la population depuis le début du traitement par Len (SG-Len) est de 92,3 % à un an et de 83,5 % à deux ans. La médiane étant de 43 mois (Figure 2).

Cependant, les données de SG, depuis le début de MPT ou du Len, sont à interpréter avec précaution. En effet, en raison du caractère rétrospectif de l'étude, beaucoup de données sont censurées et plus le recul est important, moins l'analyse est informative.

Figure 2 : Survie globale de la population depuis le début du lénalidomide.

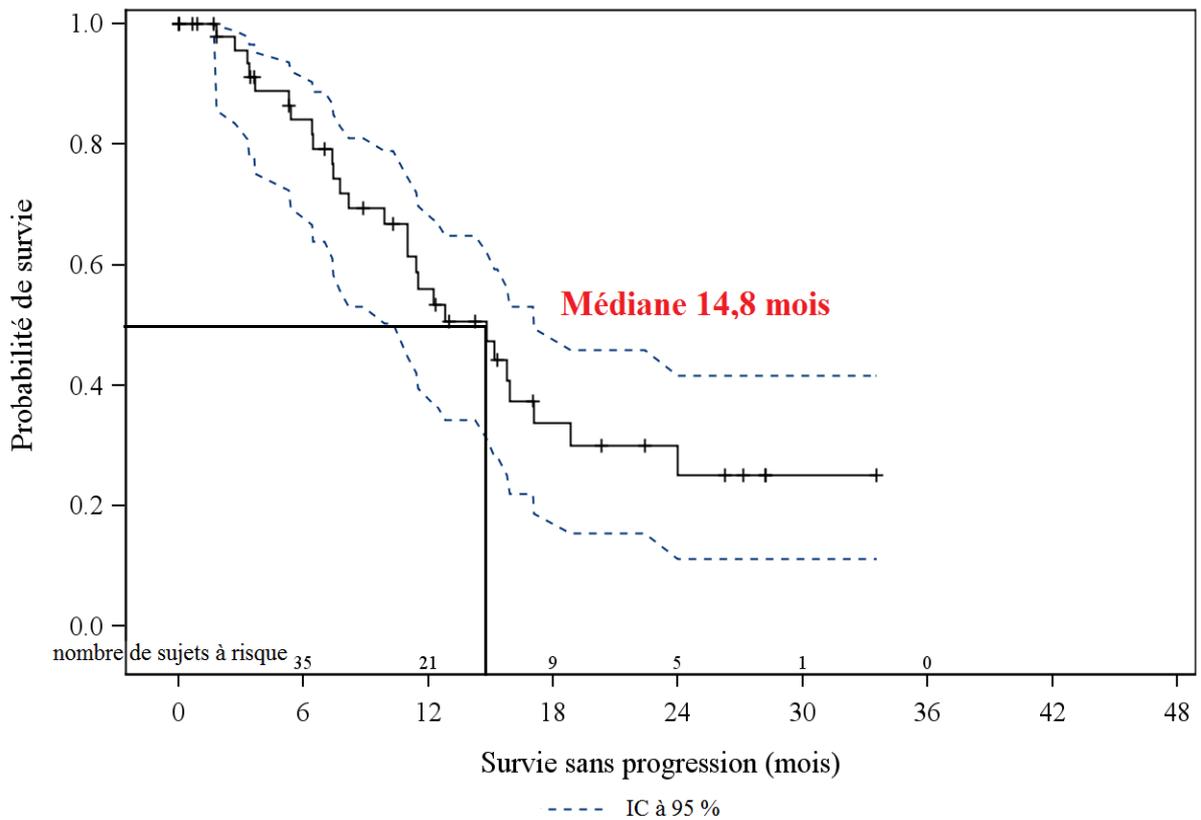


2. Survie sans progression.

Après initiation du Len, 26 patients ont progressé soit 53,1 % et ont bénéficié d'une nouvelle ligne de traitement.

La médiane de SSP de la cohorte est de 14,8 mois (Figure 3).

Figure 3 : Survie sans progression de l'ensemble de la cohorte.



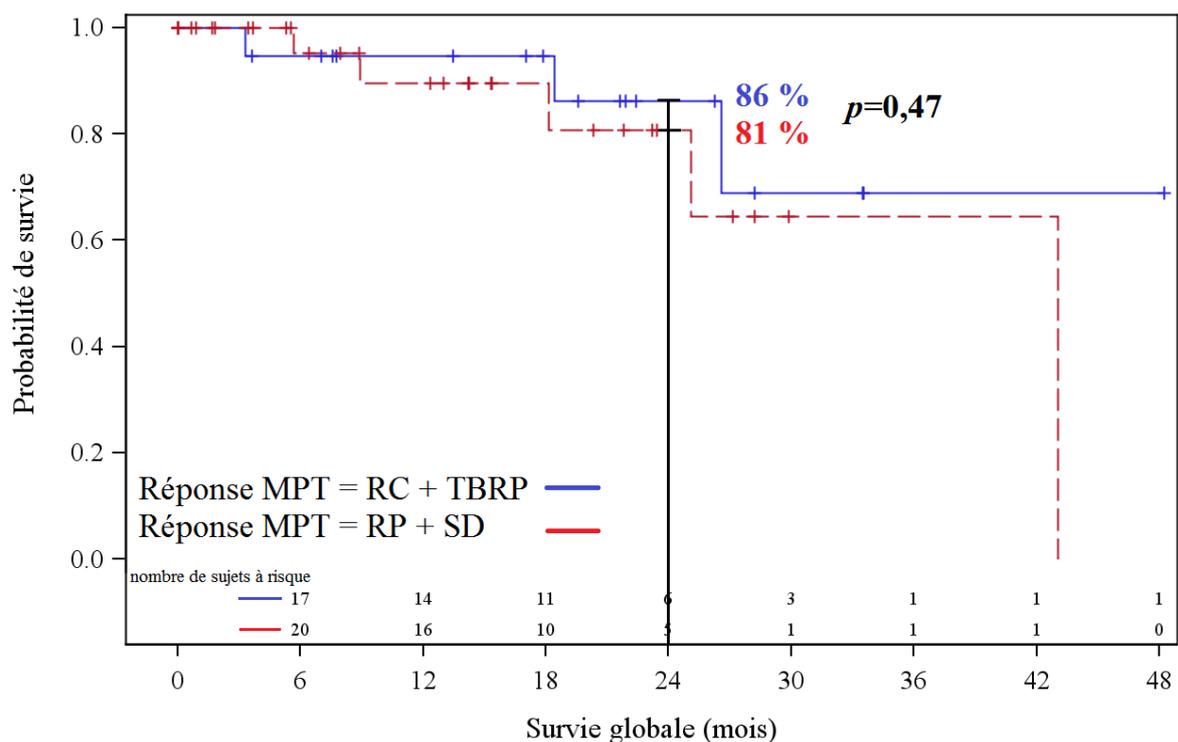
C. Impact de la réponse à MPT sur le devenir des patients et leur réponse au lénalidomide.

1. Impact sur la survie globale.

A deux ans, le taux de SG-Len des patients en très bonne réponse après MPT (RC + TBRP) est de 86 % (Figure 4). Il est de 81 % à 2 ans pour les autres patients (ceux en RP ou SD). La différence entre ces deux groupes n'est pas significative ($p=0,47$).

Pour ce qui est du taux de SG-MPT, là encore, il n'y a pas de différence entre les patients très bons répondeurs (86 % à 5 ans) et les autres (65 % à 5 ans) ($p=0,41$).

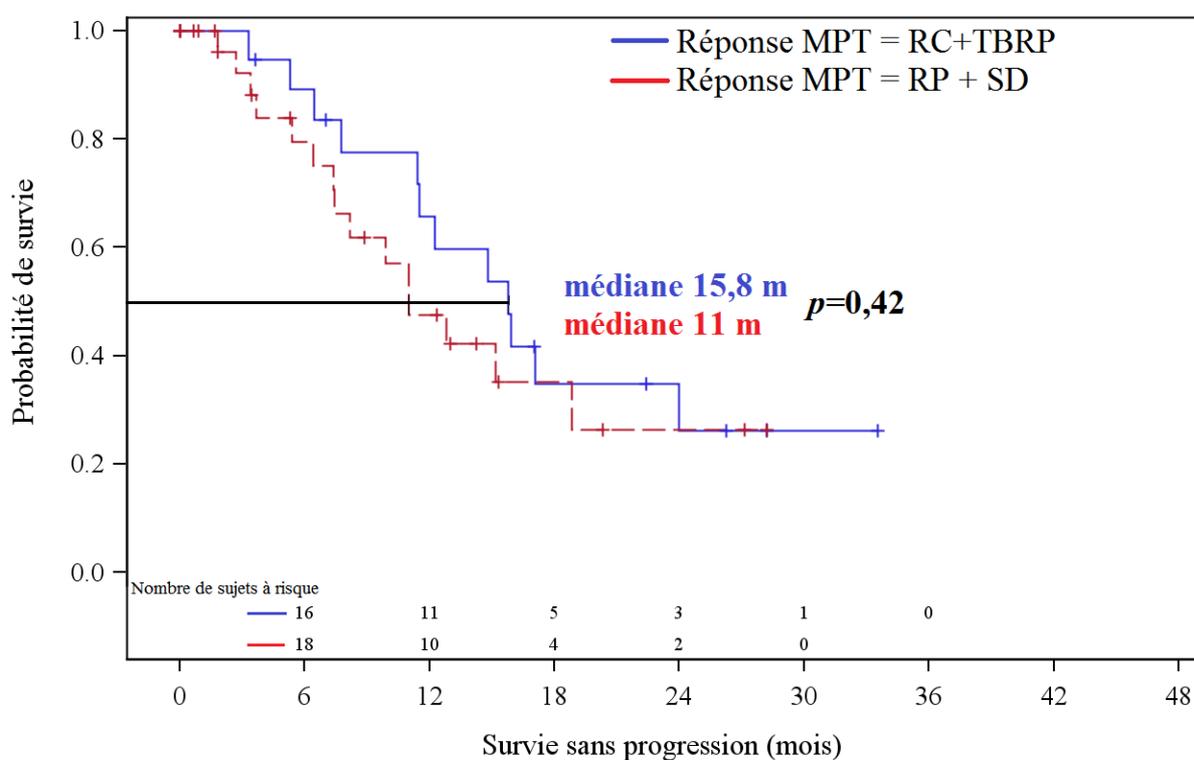
Figure 4 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la réponse à MPT.



2. Impact sur la survie sans progression.

La médiane de SSP des patients en très bonne réponse après MPT est de 15,8 mois *versus* 11 mois pour les autres (Figure 5). Il n'existe aucune différence statistique entre ces deux groupes ($p=0,42$).

Figure 5 : Survie sans progression selon la réponse à MPT.



3. Impact sur la réponse au lénalidomide.

Pour évaluer l'impact du Thal sur la réponse au Len, nous avons également défini deux groupes de patients selon leur réponse au Len :

- Le groupe A qui correspond aux patients en RC et ceux en TBRP soit 15 patients.
- Le groupe B qui correspond aux patients en RP et ceux en SD soit 28 patients.

La qualité de la réponse à MPT n'influence pas la réponse au Len (Tableau 12). En effet, parmi les 15 patients ayant obtenus une très bonne réponse après Len + DXM (RC + TBRP), 7 avaient obtenus une RC ou TBRP après MPT et 8 une RP ou SD ($p=0,64$).

Tableau 12 : Impact de la réponse à MPT sur la réponse au lénalidomide.

	Meilleure réponse au Len		<i>p</i>
	groupe A (n = 15)	groupe B (n = 28)	
Meilleure réponse à MPT			0,64
RC + TBRP	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)	
RP + SD	8 (32 %)	17 (68 %)	

D. Impact de la durée de la rémission après MPT sur le devenir des patients et leur réponse au lénalidomide.

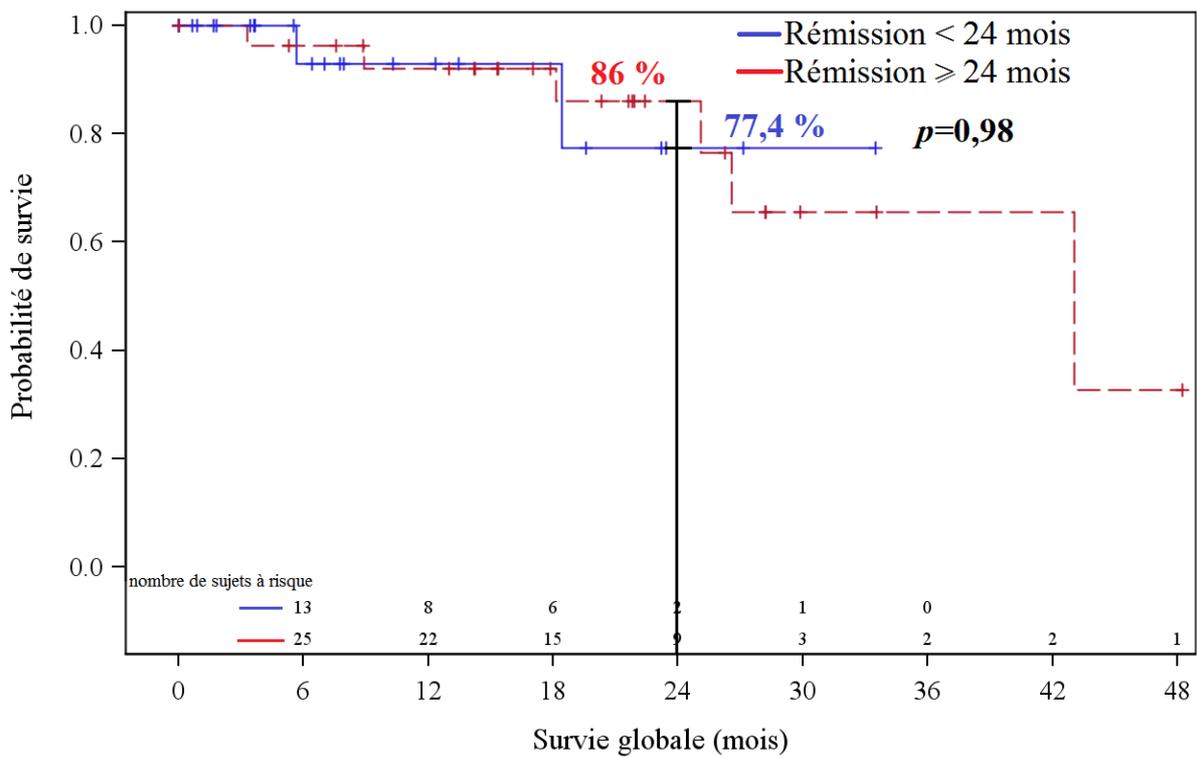
4. Impact sur la survie globale.

Les patients ayant eu une durée de rémission après MPT \geq à 24 mois ont un taux de SG-Len à deux ans de 86 %. Celui-ci est de 77,4 % pour ceux ayant eu une

rémission après MPT < à 24 mois (Figure 6). La différence entre les deux groupes (\geq ou < 24 mois) n'est pas significative ($p=0,98$).

En considérant le taux de SG-MPT, là encore, il n'y a pas de différence entre les deux groupes de patients ($p=0,32$).

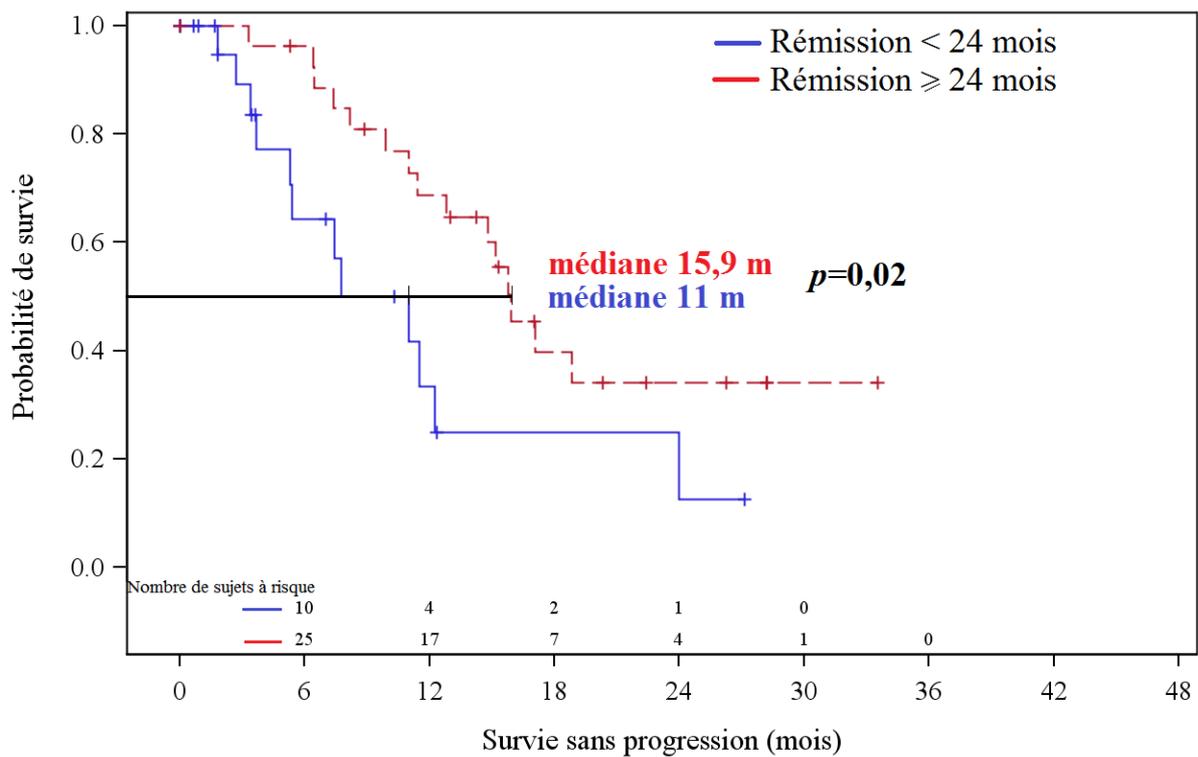
Figure 6 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la durée de la rémission après MPT.



5. Impact sur la survie sans progression.

Les patients ayant une durée de rémission après MPT \geq à 24 mois ont une SSP significativement plus longue que ceux ayant une rémission $<$ à 24 mois (15,9 mois *versus* 11, $p=0,02$) (Figure 7).

Figure 7 : Survie sans progression selon la durée de la rémission après MPT.



6. Impact sur la réponse au lénalidomide.

Les patients ayant eu une durée de rémission après MPT \geq à 24 mois ont un taux de bonne réponse (RC + TBRP) sous Len + DXM statistiquement plus important que les patients ayant eu une durée de rémission $<$ à 24 mois (50 % *versus* 11,8 %, $p=0,01$) (Tableau 13).

Tableau 13 : Impact de la durée de la rémission après MPT sur la réponse au lénalidomide.

	Meilleure réponse au Len		<i>p</i>
	groupe A (n = 15)	groupe B (n = 28)	
Durée rémission après MPT			0,01
$<$ à 24 mois	2 (11,8 %)	15 (88,2 %)	
\geq à 24 mois	13 (50 %)	13 (50 %)	

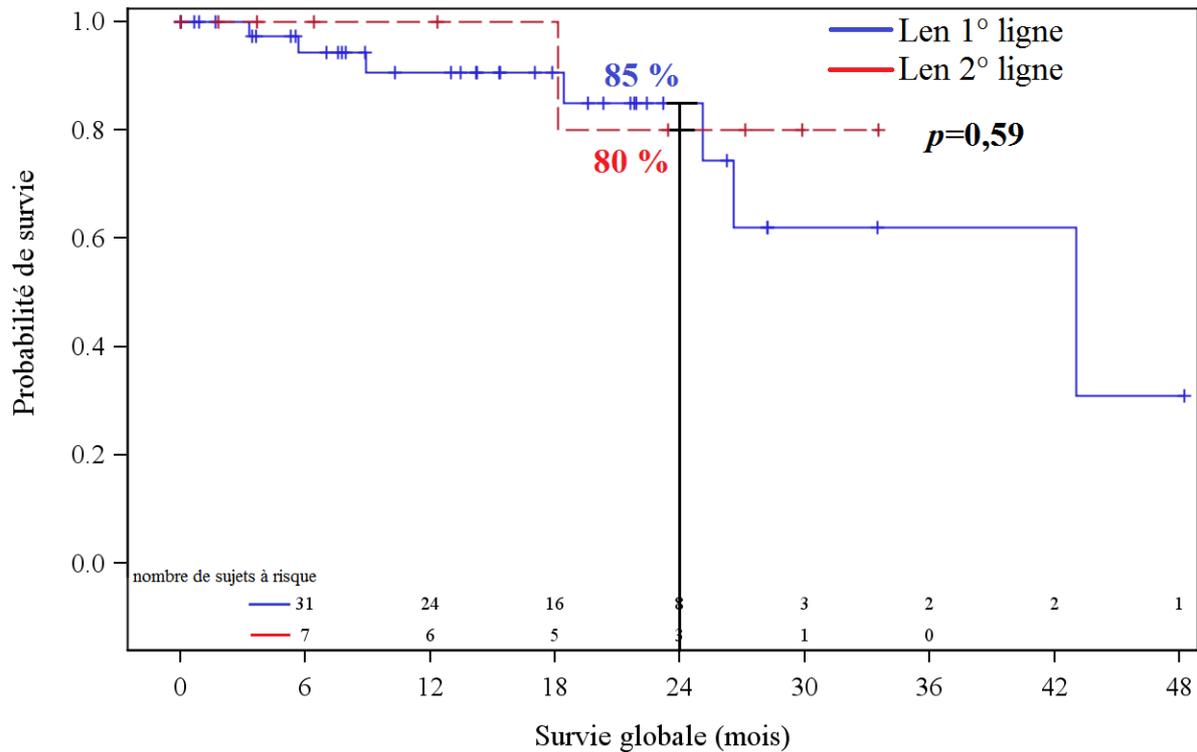
D. Lénalidomide en première ou deuxième rechute : impact sur le devenir et la réponse des patients au traitement.

1. Impact sur la survie globale.

Le taux de SG-Len des patients ayant reçu le Len dès la première rechute est de 85 % à deux ans. Il est de 80 % à deux ans pour ceux ayant reçu le traitement lors de la deuxième rechute (Figure 8). La différence entre ces deux groupes n'est pas significative ($p=0,59$).

Encore une fois, il n'y a pas de différence de SG-MPT selon que le lénalidomide soit administré à la première ou à la deuxième rechute ($p=0,53$).

Figure 8 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon son administration à la 1^{ère} ou 2^{ème} rechute.

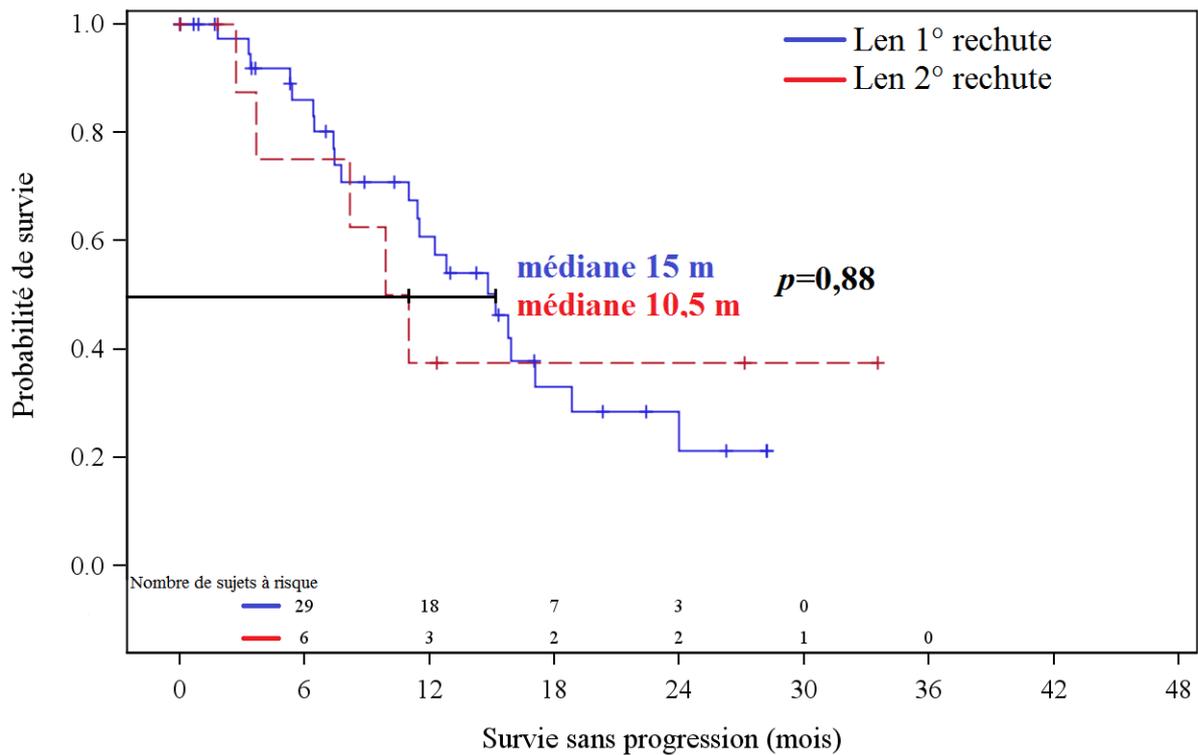


2. Impact sur la survie sans progression.

Les patients ayant reçu du Len dès la première rechute ont une médiane de SSP de 15 mois. Elle est de 10,5 mois pour ceux ayant reçu ce traitement à la deuxième rechute (Figure 9).

Il existe donc une tendance à une SSP plus longue en cas de Len reçu dès la première rechute mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,88$).

Figure 9 : Survie sans progression selon l'administration du lénalidomide à la 1^{ère} ou 2^{ème} rechute.



3. Impact sur la réponse au lénalidomide.

Parmi les 15 patients en très bonne réponse sous Len + DXM, 12 ont reçu le Len dès la première rechute et 3 à l'occasion de la deuxième (Tableau 14). La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,91$) probablement en raison du faible effectif des patients traités à la deuxième rechute.

Tableau 14 : Réponse au traitement selon l'administration du lénalidomide à la 1^{ère} ou 2^{ème} rechute.

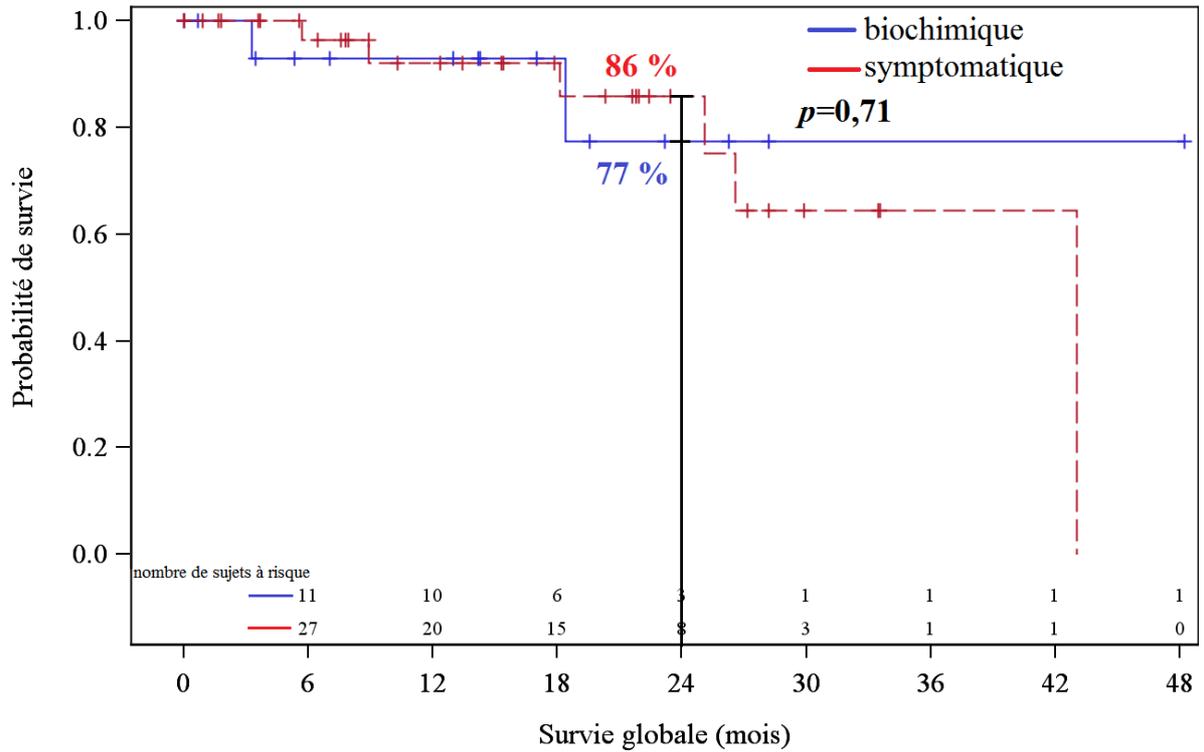
	Meilleure réponse au Len		<i>p</i>
	groupe A (n = 15)	groupe B (n = 28)	
Rechute			0,91
Len à la 1 ^{ère}	12 (35 %)	22 (65 %)	
Len à la 2 ^{ème}	3 (33 %)	6 (66 %)	

E. Impact de la nature de la rechute au moment du traitement par lénalidomide.

1. Impact sur la survie globale.

Les patients rechutant de manière symptomatique ont un taux de SG-Len à deux ans de 86 %. Il est de 77 % à deux ans pour ceux présentant une rechute biochimique (Figure 10). La différence entre les deux groupes est non significative ($p=0,71$).

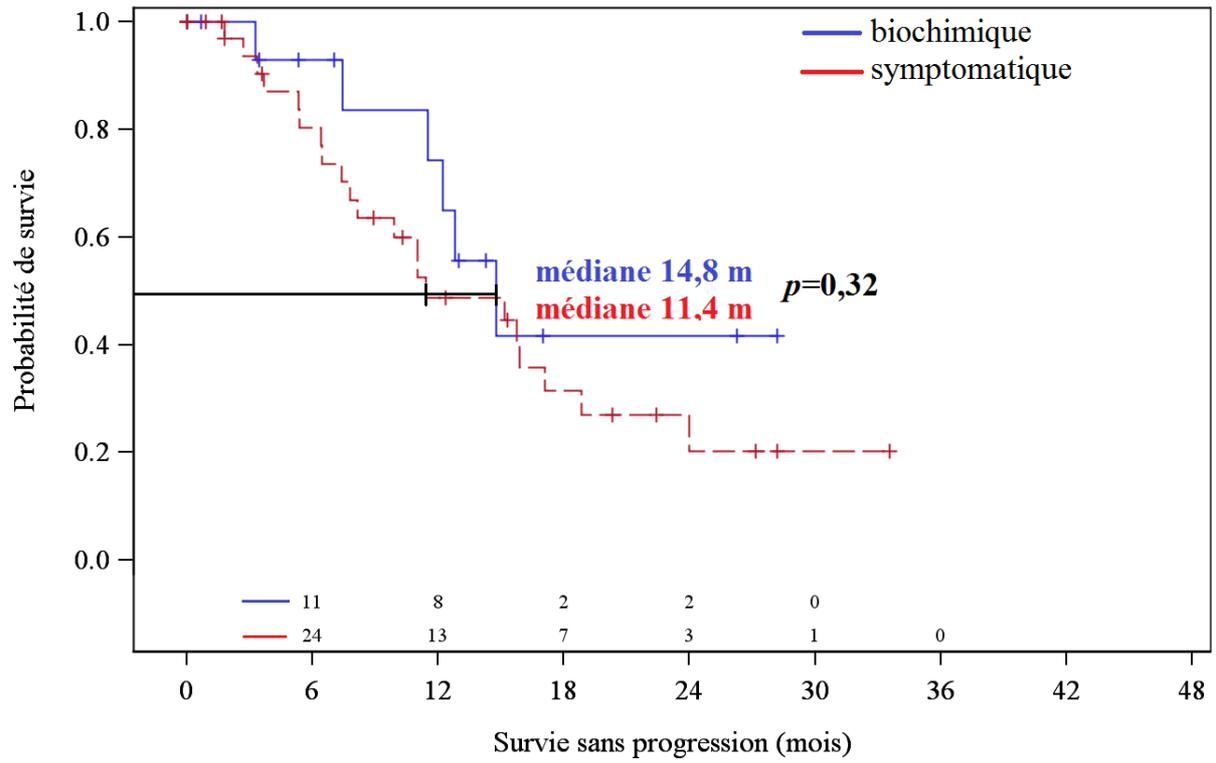
Figure 10 : Survie globale depuis le début du lénalidomide selon la nature de la rechute.



2. Impact sur la survie sans progression.

La médiane de SSP des patients présentant une rechute biochimique est de 14,8 mois contre 11,4 mois pour ceux présentant une rechute symptomatique (Figure 11). La différence n'est pas significative ($p=0,32$).

Figure 11 : Survie sans progression selon la nature de la rechute à l'initiation du lénalidomide.



VI. DISCUSSION.

Dans notre étude, nous montrons que l'utilisation du lénalidomide, chez des patients âgés atteints de MM en rechute et précédemment traités par MPT en première ligne, est efficace et bien tolérée, tout particulièrement chez des patients « sensibles » au thalidomide.

En effet, notre cohorte de 52 patients, dont l'âge médian est de 72 ans [51-84 ans], est constituée principalement de patients « sensibles » au thalidomide. Cette sensibilité se traduit par un taux de meilleure réponse globale de 92,2 %, résultat nettement supérieur à ceux déjà publiés dans la littérature (2,18-21) avec par contre une durée médiane de réponse au thalidomide de 25,2 mois comparable à celle déjà rapportée (2,19). D'autre part, on compte seulement cinq cas de progression *on therapy* et aucun patient réfractaire d'emblée au thalidomide n'a été inclus dans notre étude. L'hypothèse que nous pouvons avancer concernant l'absence de patients réfractaires est qu'ils ont du bénéficier d'une autre thérapeutique (à base de bortézomib par exemple) en raison d'une crainte de résistance croisée au lénalidomide, crainte légitime étant donné que son mécanisme d'action est identique à celui du thalidomide. Il apparaît donc logique que ce type de population soit absente de notre étude.

Après une première ligne thérapeutique par MPT, nos patients présentent une évolution satisfaisante sous lénalidomide. Le taux de réponse globale est de 76,8 %, dont 32,5 % de TBRP et 42 % de RP, et la médiane de SSP est de 14,8 mois. Ces résultats sont comparables à ceux des études MM-009 et MM-010 ainsi qu'à ceux de l'étude de Guglielmelli où le taux de réponse globale des patients « sensibles » au thalidomide est de 61,5 % et la médiane de SSP de 12 mois (23,24,36). Ainsi, notre étude, celle de Guglielmelli *et al.* ainsi que celle de Wang

et al. montrent qu'une exposition préalable à du thalidomide n'affecte pas la réponse au lénalidomide ni le devenir des patients.

La particularité de l'étude rétrospective de Guglielmelli *et al.* est de montrer que cela est également vrai chez les patients réfractaires au thalidomide (36). En effet, les 26 patients « sensibles » au thalidomide et les 80 patients y étant réfractaires inclus dans cette étude ont un taux de réponse globale (61,5 % *versus* 56,5 %), une SSP (12 mois *versus* 10 mois) et une SG (18,5 mois *versus* 17 mois) équivalents ($p=NS$) (Annexe 11). D'autre part, dans cette étude, aucun facteur prédictif de la réponse au lénalidomide n'a été identifié que ce soit le score ISS ($p= 0,34$), le nombre de ligne thérapeutique ($p=0,9$) ou la réponse au bortézomib ($p=0,22$).

Wang *et al.* avaient déjà montré en 2008 que les 274 patients (39 % de la cohorte) des études MM-009 et MM-010 qui avaient reçu de la thalidomide présentaient une amélioration significative de leur taux de réponse globale et de leur SSP sous Len + DXM par rapport à ceux traités par DXM seule et cela quelle que soit leur réponse au thalidomide. De plus, leur SG n'était pas affectée par l'exposition au thalidomide par rapport à ceux non exposés (33 mois *versus* 36 mois, $p=NS$) (Annexe 10) (37).

Dans notre étude, nous avons voulu identifier des facteurs prédictifs de bonne réponse au lénalidomide. Parmi les facteurs prédictifs que nous avons testés, seule la durée de la rémission après MPT a montré un impact sur la réponse et le devenir des patients. En effet, les patients avec une durée de rémission \geq à 24 mois ont une SSP plus longue (15,9 mois *versus* 11 mois, $p=0,02$) et un taux de bonne réponse (RC+TBRP) plus élevé (50 % *versus* 12 %, $p=0,01$) que ceux ayant une durée de rémission $<$ à 24 mois. Cependant, la supériorité de la SSP ne se traduit pas en terme de survie globale (SG-Len à deux ans 86 % *versus* 77,4 %, $p=0,98$). Ces patients peuvent néanmoins bénéficier d'autres attitudes thérapeutiques.

Concernant l'impact du nombre de ligne thérapeutique avant l'administration du lénalidomide, l'étude de Stadtmauer *et al.* montre que les patients recevant du lénalidomide dès la première rechute ont un devenir amélioré par rapport à ceux ayant reçu ce traitement en deuxième ou troisième rechute, leur SSP étant de 14,1 mois *versus* 9,5 mois ($p=0,047$) et leur SG de 42 mois *versus* 35,8 mois ($p=0,041$) (39). Dans notre étude, il existe une tendance à une SSP plus longue (15 mois *versus* 10,5 mois, $p=0,88$) chez les patients traités par lénalidomide dès la première rechute par rapport à ceux traités plus tardivement et ce malgré un taux de réponse (RC + TBRP) comparable (35 % *versus* 33 %). L'absence de différence significative entre ces deux groupes, que ce soit en SSP ou en taux de réponse doit être interprété avec précaution en raison de l'effectif restreint ($n=10$) des patients traités en deuxième rechute.

Sur le plan de la tolérance, nous n'avons pas noté de majoration des toxicités lors de la succession thalidomide-lénalidomide, notamment concernant les complications thromboemboliques. En effet, très peu d'épisodes thromboemboliques ont été rapportés que ce soit après MPT (1 cas) ou sous lénalidomide (1 cas également). Cette étude étant rétrospective nous avons peu de données sur les prophylaxies antithrombotiques mais en raison de l'âge médian de la cohorte (72 ans), on peut supposer qu'une grande partie des patients était sous antiagrégant ou anticoagulant pour une autre raison médicale. La fréquence des complications thromboemboliques dans notre étude reste cependant très inférieure (3 %) à celle rapportée dans la littérature, les études MM-009 et MM-010 retrouvant une incidence des thromboses de l'ordre de 11 à 15 % (23,24). Parmi les autres causes d'arrêt de traitement, la toxicité hématologique est la plus fréquente, après l'arrêt pour progression (51,6 %), avec une incidence de 16 %, qui est inférieure à celle des études MM-009 et MM-010 (23,24). Cette absence de majoration des toxicités lors de la succession thalidomide-lénalidomide a

également été rapportée par les études de Wang et Guglielmelli (36,37). Cependant, les résultats de tolérance de notre étude présentent tout de même les limites d'une étude rétrospective puisque dans 21 cas la cause de l'arrêt du traitement n'a pas pu être identifiée. D'autre part, durant la période de suivie des patients, un seul cas de second cancer a été signalé.

Notre étude, comme toutes les études rétrospectives, a des limites. Ainsi, certaines données, comme celles concernant les facteurs pronostiques que sont le score ISS et les anomalies cytogénétiques, sont clairsemées et ne nous permettent pas de tester leur impact sur la réponse au traitement. D'autre part, l'estimation de la survie globale de la cohorte est à interpréter avec précaution en raison de patients perdus de vue et pour lesquels le devenir est incertain.

VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.

Notre étude permet donc de confirmer qu'une exposition préalable des patients au thalidomide n'altère pas leur réponse au lénalidomide ni leur devenir, tout particulièrement chez des patients « sensibles » au thalidomide. D'autre part, nous ne montrons pas de majoration des toxicités lors de la succession thérapeutique thalidomide-lénalidomide, notamment en ce qui concerne les complications thromboemboliques puisqu'un seul cas de thrombose sous lénalidomide a été rapporté.

A l'heure où le développement de nouvelles drogues (pomalidomide, carfilzomib, elotuzumab) offre de plus en plus de perspectives thérapeutiques et où les patients âgés atteints de MM bénéficieront de plusieurs lignes thérapeutiques, la stratégie thérapeutique dans sa globalité va impacter les choix de première et seconde ligne. Le choix de la première ligne de traitement ne pourra plus se limiter à une comparaison frontale stricte du seul schéma initial mais devra prendre en compte les capacités de traitement de seconde voire troisième ligne. Tant que la guérison ne sera pas atteinte, les séquences de traitements potentiels doivent devenir une composante importante du choix thérapeutique dès le départ.

Ainsi, nous montrons que la séquence thérapeutique d'utilisation du lénalidomide en rechute après une première ligne de traitement par MPT constitue une approche thérapeutique efficace et tolérable pour des sujets âgés atteints de MM et constitue une base solide de référence en vue de l'évaluation des développements thérapeutiques annoncés en première ligne chez ce type de patients (Len + DXM, inhibiteurs du protéasome + Len + DXM, elotuzumab + Len).

Dans le but de confirmer ces résultats, nous envisageons une extension de la cohorte.

VIII. BIBLIOGRAPHIE.

1. Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma. *Blood Rev.* 2011 mars;25:65-73.
2. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.* 2009 août 1;27:3664-3670.
3. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;:566-577.
4. Hulin C. [New treatment of multiple myeloma]. *Rev Med Interne.* 2007 oct;28:682-688.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002 févr 21;346:564-569.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 janv;23:3-9.
7. Moreau P, Hulin C, Facon T. Frontline treatment of multiple myeloma in elderly patients. *Blood Rev.* 2008 nov;22:303-309.
8. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005 mai 20;23:3412-3420.
9. Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients. *Blood.* 1984 févr;63:468-476.
10. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood.* 2007 avr 15;109:3489-3495.
11. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975 sept;36:842-854.
12. Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 déc;20:625-635.
13. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, Valentini D, Brugnatelli S, Spanedda R, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. *Br. J. Cancer.* 2000 avr;82:1254-1260.

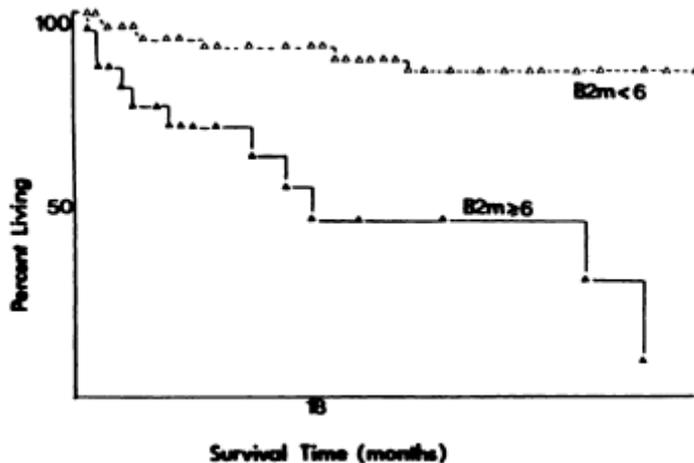
14. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* 1996 juill 11;335:91-97.
15. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* 1969 juin 2;208:1680-1685.
16. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 1998 déc;16:3832-3842.
17. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008 mars 1;111:2516 -2520.
18. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 mars 11;367:825-831.
19. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007 oct 6;370:1209-1218.
20. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J. Clin. Oncol.* 2010 juill 1;28:3160-3166.
21. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010 sept 2;116:1405-1412.
22. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008 août 28;359:906-917.
23. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357:2133-2142.
24. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357:2123-2132.
25. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999 nov 18;341:1565-1571.

26. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994 avr 26;91:4082-4085.
27. Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Eur. J. Cancer.* 2006 juill;42:1612-1622.
28. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2006 mars;132:584-593.
29. Palumbo A, Bertola A, Musto P, Caravita T, Callea V, Nunzi M, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer.* 2005 oct 1;104:1428-1433.
30. Beksac M, Haznedar R, Firatli T, Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *European Journal of Haematology.* 2011 janv 1;86:16-22.
31. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011;118:1239 -1247.
32. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2002 nov 1;100:3063-3067.
33. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2006 nov 15;108:3458 -3464.
34. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 nov;23:2147-2152.
35. Anderson KC. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action--similarities and differences. *Semin. Hematol.* 2005 oct;42:S3-8.
36. Guglielmelli T, Bringhen S, Rrodhe S, Gay F, Cavallo F, Berruti A, et al. Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients. *Eur. J. Cancer.* 2011 avr;47:814-818.
37. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood.* 2008 déc 1;112:4445-4451.
38. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006 sept;20:1467-1473.

39. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2009 juin;82:426-432.
40. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood.* 2000 nov 1;96:2943-2950.
41. Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia.* 2001 déc;15:1950-1961.
42. Hideshima T, Chauhan D, Podar K, Schlossman RL, Richardson P, Anderson KC. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow microenvironment. *Semin. Oncol.* 2001 déc;28:607-612.
43. Davies F, Baz R. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings. *Blood Rev.* 2010 nov;24 Suppl 1:S13-19.

IX. ANNEXES.

Annexe 1 : Impact du taux sanguin de la β_2m sur la survie.



Courbe de survie de 100 patients atteints de MM non traités : La différence de survie est significative entre les patients avec une $\beta_2m < 6$ $\mu\text{g/mL}$ et ceux avec une $\beta_2m \geq 6$ $\mu\text{g/mL}$: 52 mois versus 18, $p < 0,0005$. (D'après Bataille *et al.* Blood 1984)

Annexe 2 : Classification de Salmon et Durie.

Stade et masse tumorale (10^{12} cellules \sim à de tumeur)

Stade I

Faible masse tumorale ($< 0.6 \times 10^{12}$ cellules/ m^2)

Stade II

Masse tumorale intermédiaire (entre 0.6 et 1.2×10^{12} cellules/ m^2)

Stade III

Forte masse tumorale ($> 1.2 \times 10^{12}$ cellules/ m^2)

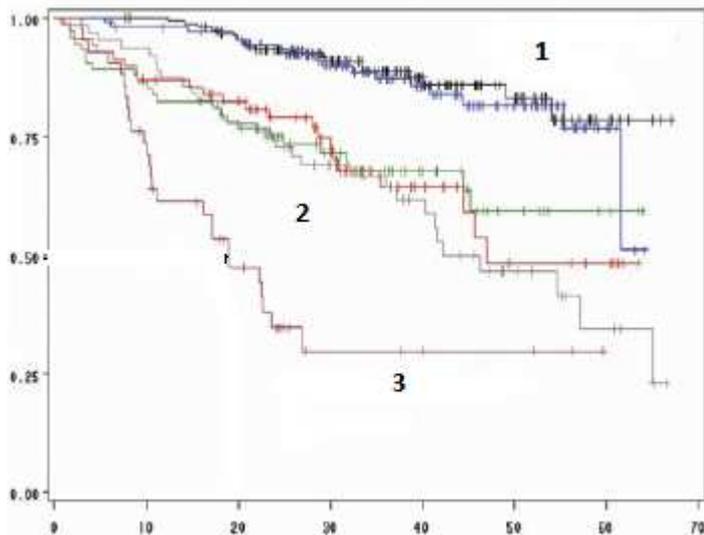
Paramètre

Hb $> 10\text{g/dl}$
 Calcémie normale
 pas de géode ou 1 lésion unique
 IgG $< 50\text{g/L}$
 IgA $< 30\text{g/L}$
 Protéinurie $< 4\text{g/24H}$
 Ni I ni II

Hb $< 8\text{g/dl}$
 Calcémie $> 3\text{mmol/L}$
 Géodes > 3
 IgG $> 70\text{g/L}$
 IgA $> 50\text{g/L}$
 Protéinurie $> 12\text{g/24H}$

D'après Durie *et al.* Cancer 1975

Annexe 3 : Impact de la del(17p), de la t(4;14) et de la $\beta 2m$ sur la survie globale.



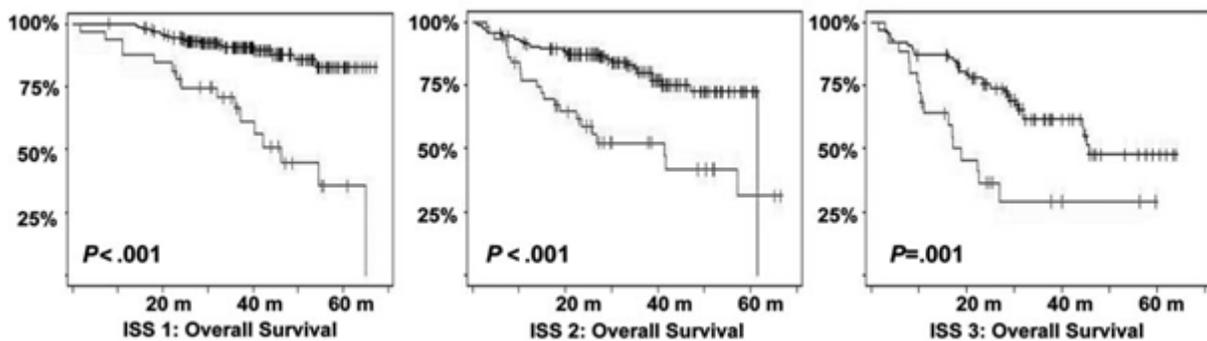
Groupe 1 : absence de del(17p) et t(4;14) et $\beta 2m$ basse.

Groupe 2 : absence d'anomalies cytogénétiques et $\beta 2m$ élevée ou présence d'anomalies cytogénétiques et $\beta 2m$ basse

Groupe 3 : présence del(17p) ou t(4;14) et $\beta 2m$ élevée

(D'après Avet-Loiseau *et al.* Blood 2007)

Annexe 4 : Impact pronostique de la del(17p) et de la t(4;14) sur la survie globale selon le stade ISS.

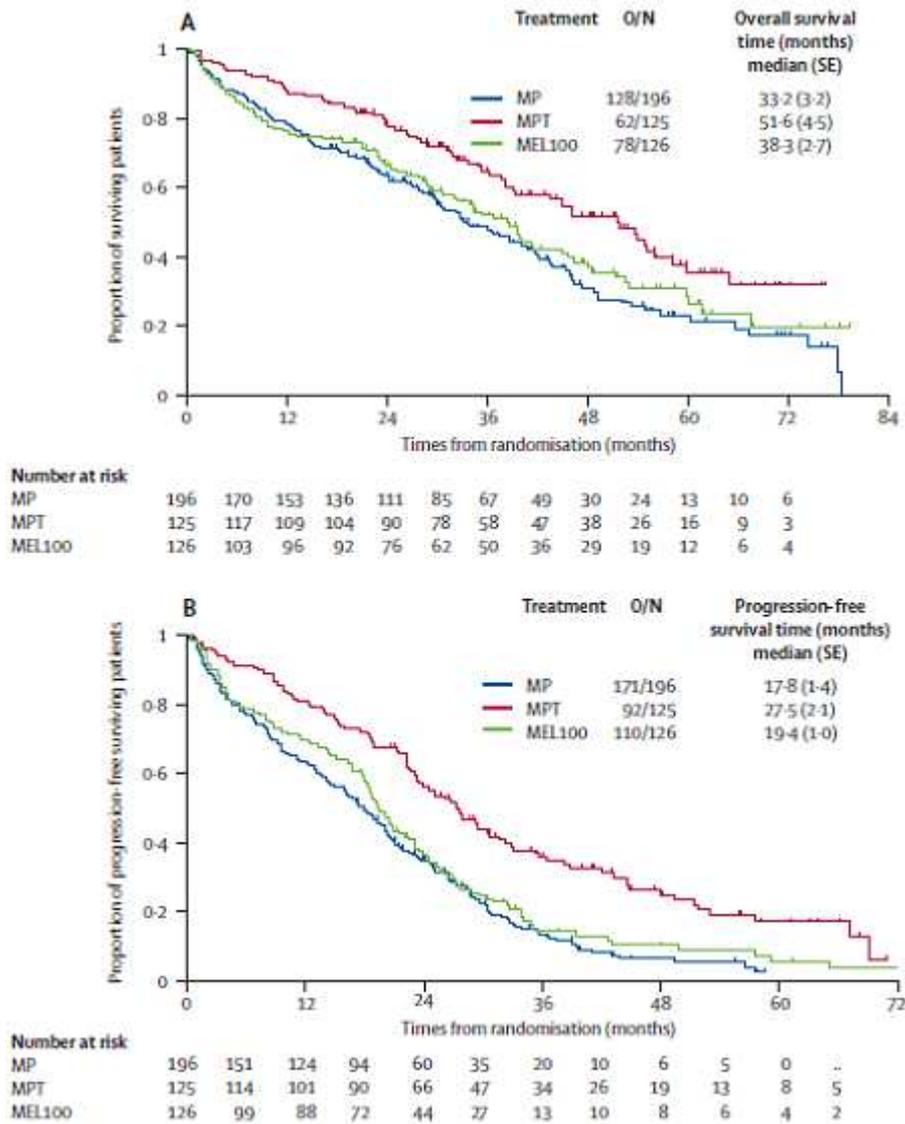


Courbes noires = patients sans anomalies cytogénétiques

Courbes grises = patients avec del(17p) ou t(4;14)

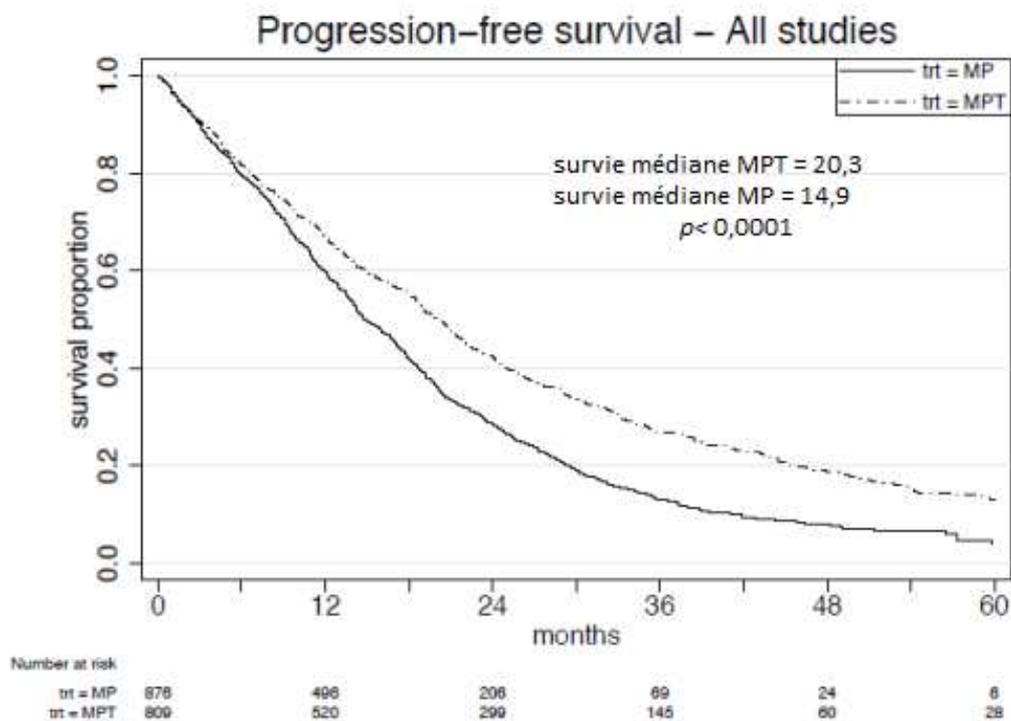
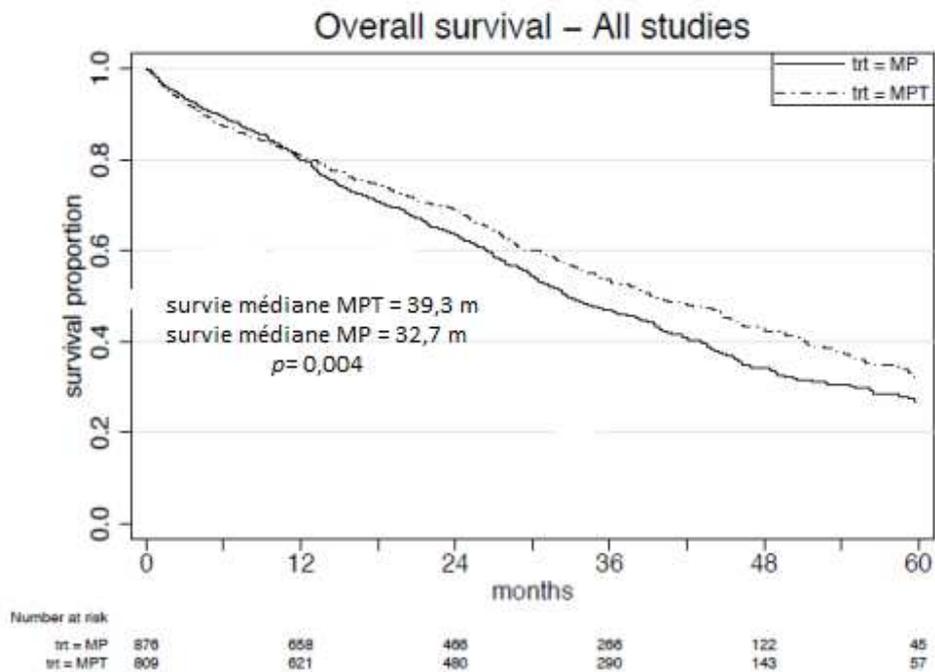
(D'après Avet-Loiseau *et al.* Blood 2007)

Annexe 5 : Courbe de survie globale (A) et de SSP (B) des patients de l'essai IFM 99-06 selon leur bras de randomisation.



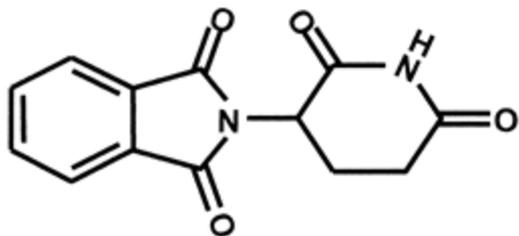
(D'après Facon *et al.* Lancet 2007)

Annexe 6 : Courbes de survie globale et de SSP issues de la méta-analyse de Fayers comparant MP à MPT.

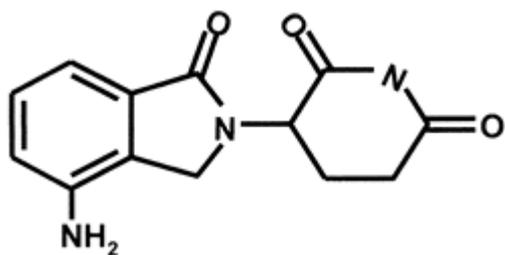


(D'après Fayers *et al.* Blood 2011)

Annexe 7 : Le thalidomide et son analogue.



Thalidomide



Lénalidomide

Annexe 8 : Délai jusqu'à progression et courbe de survie globale de l'ensemble des patients issus des études MM-009 et MM-010.

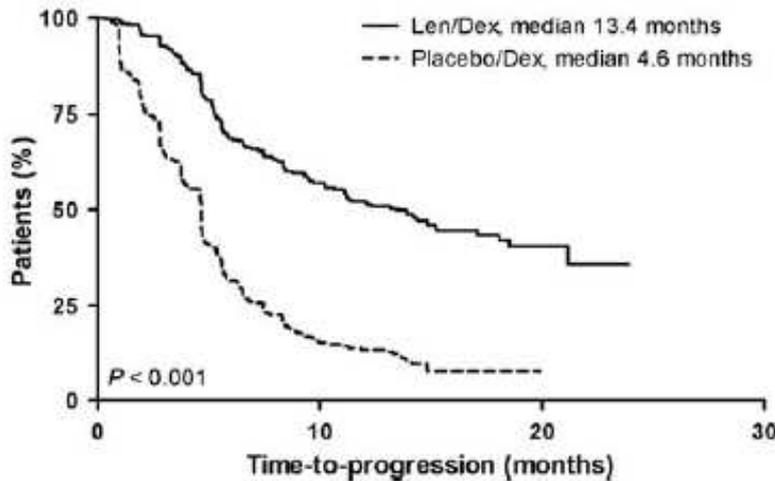


Figure 1 The Kaplan–Meier estimate of time-to-progression for the intent-to-treat population. The estimate of time-to-progression for the intent-to-treat population of the lenalidomide plus dexamethasone-placebo groups. Len/Dex denotes lenalidomide plus dexamethasone; Placebo/Dex denotes dexamethasone-placebo. Survival curves were compared using log-rank test stratified by study ($P < 0.001$).

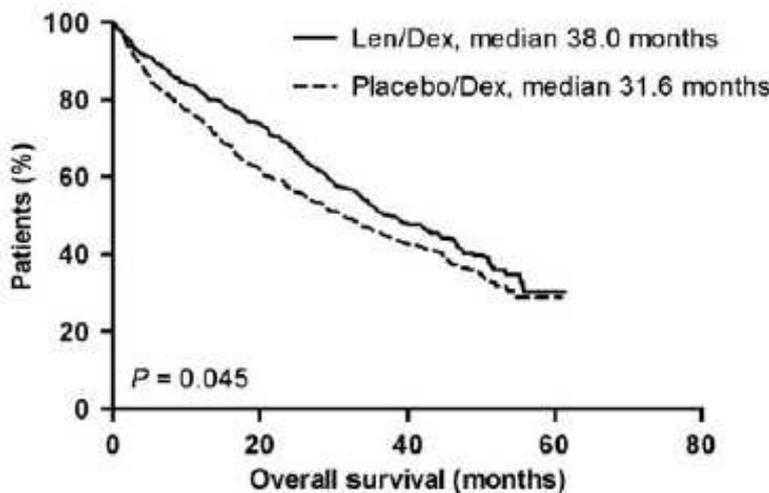


Figure 3 The Kaplan–Meier estimate of overall survival for the intent-to-treat population. The estimate of overall survival for the intent-to-treat population of the lenalidomide plus dexamethasone and dexamethasone-placebo groups. Len/Dex denotes lenalidomide plus dexamethasone; Placebo/Dex denotes dexamethasone-placebo. Survival curves were compared using log-rank test stratified by study ($P = 0.045$).

(D'après Dimopoulos *et al* Leukemia 2009)

Annexe 9 : Mécanisme d'action des immunomodulateurs.

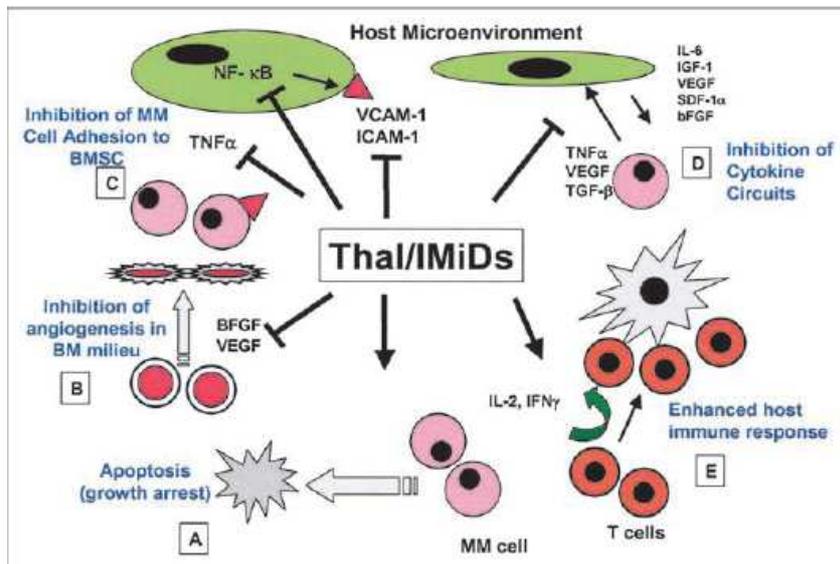


Fig 1. Thalidomide (Thal) and immunomodulatory drugs mechanisms of action on multiple myeloma cells, tumor microenvironment, and host immunity. -, represents inhibition; →, represents stimulation; BFGF, basic fibroblast growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; IL-2, interleukin-2; IL-6, interleukin-6; IFN α , interferon alpha; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

(d'après Richardson *et al* Journal of Clinical Oncology 2004)

L'activité antimyéломateuse du thalidomide et du lénalidomide se caractérise par trois mécanismes d'action.

- ✓ Une action directe sur les cellules tumorales.
 - Les immunomodulateurs sont à l'origine d'une augmentation de l'expression de gènes suppresseurs de tumeur et déclenchent ainsi un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (27,40).
- ✓ Une action sur le microenvironnement.
 - En effet, il existe chez les patients atteints de MM des interactions entre les cellules myéломateuses et les cellules stromales de la moelle osseuse par l'intermédiaire de molécules d'adhésion. Ces interactions sont à l'origine d'une augmentation de l'expression de nombreuses cytokines et facteurs de croissance dont l'interleukine 6 (IL-6), impliquée dans la croissance et la survie de la tumeur, et le *Vascular*

Endothelial Growth Factor (VEGF) impliqué lui aussi dans la croissance et la survie mais également dans le développement de la microcirculation tumorale. Ainsi, les immunomodulateurs agissent en inhibant les interactions existantes entre les cellules tumorales et les cellules stromales et induisent donc une baisse de la sécrétion de l'Il-6 et du VEGF à l'origine d'une diminution de l'angiogenèse, de la prolifération et de la survie de la tumeur (27,41,42).

- ✓ Un effet immunomodulateur améliorant la réponse immunitaire de l'hôte.
 - Sous immunomodulateurs, il a en effet été constaté une activation des lymphocytes T associée à une augmentation de l'expression de l'interleukine-2 (IL-2) et de l'interféron gamma (IFN γ). Il en résulte une prolifération et une augmentation de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules Natural Killer (NK) à l'origine d'une augmentation de la lyse des cellules myélomateuses (27,35,43).

Les études *in vitro* ont montré que le lénalidomide avait un effet antitumoral direct et immunomodulateur 50000 fois plus puissant que celui du thalidomide mais que celui-ci conservait un effet antiangiogénique supérieur.

Annexe 10 : Evaluation de l'impact d'une exposition au thalidomide sur la réponse au lénalidomide et le devenir des patients.

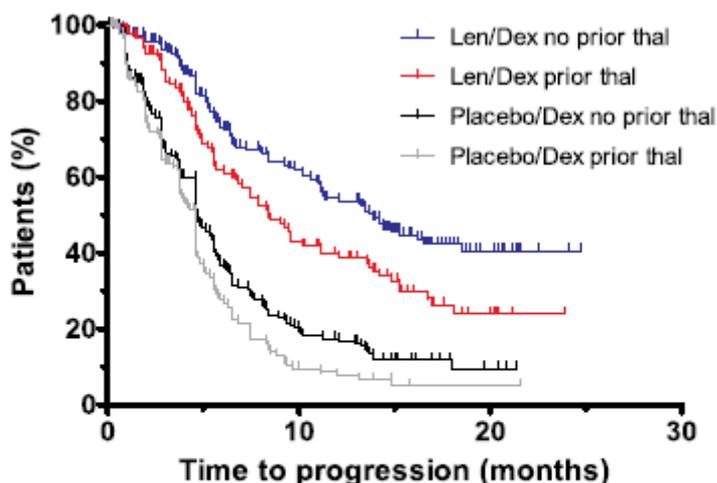


Figure 1. Kaplan-Meier plots of the time to progression in the lenalidomide plus dexamethasone and dexamethasone alone groups for patients with or without prior thalidomide exposure. The estimate of time to progression for the intent-to-treat population of the lenalidomide plus dexamethasone and dexamethasone alone groups. Len/Dex indicates lenalidomide plus dexamethasone; Dex, dexamethasone; and thal, thalidomide.

(D'après Wang *et al.* Blood 2008)

	Patients inclus dans le bras Len + DXM		Patients inclus dans le bras DXM + placebo	p^*	p^{**}
	Non exposés au thalidomide (n=226)	Exposés au thalidomide (n=127)	Exposés au Thalidomide (n=147)		
Taux de réponse globale (%)	65	54	14	0,04	<0,001
SSP (mois)	13	8,5	4,5	0,02	<0,001
Survie globale (mois)	36	33	29	NS	0,23

SSP = survie sans progression/ Len = lénalidomide/ DXM = dexaméthasone/ NS = non significatif.

SSP et survie globale sont exprimées par leurs médianes.

p^* = compare les patients traités par Len + DXM selon leur exposition ou non au thalidomide.

p^{**} =compare les patients exposés au thalidomide selon leur bras de traitement.

Annexe 11 : Evaluation de l'impact d'une exposition au thalidomide sur la réponse au lénelidomide et le devenir des patients.
(D'après Guglielmelli *et al.* European Journal of Cancer 2011)

	« résistants au thalidomide » n=80	« sensibles au thalidomide » n=26	<i>p</i>
Taux de réponse globale (%)	56,2	61,5	0,45
SSP (mois)	10	12	0,12
Survie globale (mois)	17	18,5	0,5

SSP = survie sans progression/ SSP et survie globale sont exprimées par leurs médianes.

VU

NANCY, le **29 mars 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **30 mars 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. FEUGIER

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3946

NANCY, le 10/04/2012

L'ADMINISTRATEUR PROVISOIRE DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Le myélome multiple est une hémopathie maligne fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge. L'association thérapeutique melphalan-prednisone-thalidomide est aujourd'hui un des traitements de première ligne de référence du myélome multiple symptomatique chez le sujet âgé non éligible à la greffe. Le lénalidomide, dont l'Autorisation de Mise sur le Marché permet son utilisation dès la première rechute, est un analogue du thalidomide dont le mécanisme d'action est identique. Il est donc légitime de penser que la réponse au lénalidomide peut être affectée par un traitement antérieur à base de thalidomide.

Nous avons donc mené une étude rétrospective dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lénalidomide chez des patients traités en première ligne par l'association melphalan-prednisone-thalidomide et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse.

52 patients atteints de myélome multiple en rechute, issus de deux centres hospitaliers universitaires (Nancy et Toulouse), ont été inclus. Le lénalidomide ayant été administré en deuxième ou troisième ligne.

Dans cette étude, nous montrons que l'efficacité du lénalidomide reste satisfaisante même après exposition au thalidomide, le taux de réponse globale et la médiane de survie sans progression étant comparables à ceux obtenus dans les études MM-009 et MM-010. Le seul facteur prédictif d'une bonne réponse sous lénalidomide identifié est la durée de la rémission après thalidomide. L'effectif de patients ayant reçu du lénalidomide en troisième ligne étant très faible, il est difficile de conclure formellement à une absence d'impact de ce paramètre sur l'efficacité du traitement. D'autre part, il n'y a pas de majoration des toxicités sous lénalidomide, notamment en ce qui concerne les événements thromboemboliques.

Au total, l'utilisation du lénalidomide en rechute après melphalan-prednisone-thalidomide est efficace et bien tolérée chez des patients non réfractaires au thalidomide. Un élargissement de la cohorte semble nécessaire pour confirmer ces résultats.

TITRE EN ANGLAIS :

Assessment of lenalidomide efficacy in patients with relapsed multiple myeloma previously treated by melphalan-prednisone-thalidomide.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS :

Myélome multiple – immunomodulateurs – thalidomide – lénalidomide – rechute.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.