



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023

N° 024

Impact des différentes stratégies thérapeutiques sur la survie à long terme après intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le myélome multiple. Étude en vie réelle en Algérie et en France.

How can different therapeutic strategies impact on outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma?

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 08 mars 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

MARTIN Emilie

Née le 20/02/1990 à Villeurbanne

Sous la direction du Professeur MICHALLET Mauricette



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023

N° 024

Impact des différentes stratégies thérapeutiques sur la survie à long terme après intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le myélome multiple. Étude en vie réelle en Algérie et en France.

How can different therapeutic strategies impact on outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma?

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 08 mars 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

MARTIN Emilie

Née le 20/02/1990 à Villeurbanne

Sous la direction du Professeur MICHALLET Mauricette

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

Faculté de médecine Lyon-Est

Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie – Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement - Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER A	LAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement - Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d’adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d’urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d’adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie

VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie – Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAU	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités

Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
-------	---------	---

Professeur des universités – Médecine Générale

Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT	
-------------	---------	--

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers Seconde classe

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation

BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU HUU	KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénérologie

**Maîtres de conférences
Hors classe**

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

**Maîtres de conférences
Classe normale**

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière

FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Mauricette Michallet, pour être la meilleure directrice de thèse que j'aurais pu espérer. Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse et pour m'avoir toujours soutenue dans les moments compliqués et aidée pour l'accomplir. Je me rappellerai nos longues soirées de travail et réflexions au Centre Léon Bérard et des moments de stress lors des soumissions. Votre optimisme, bienveillance et énergie dans ce travail m'ont beaucoup aidée.

Au Professeur Charles Dumontet, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ma thèse de médecine.

A tous les membres de mon jury, pour votre présence.

Au Professeur Amine Bekadja, pour votre riche collaboration, votre précieuse relecture et votre acceptation de faire partie de mon jury en tant que membre invité.

Au Docteur Nadine Meyer, pour avoir accepté d'être présente à ma soutenance de thèse afin de représenter notre belle spécialité qu'est la médecine générale.

A Nabila, pour ton aide logistique et ton soutien depuis le premier jour de cette thèse ! A toute l'équipe du Centre Léon Bérard chez qui j'ai posé mes bagages quelques mois pour remplir la base de données, merci pour votre accueil chaleureux.

A Stéphane, pour ta patience et tes explications statistiques, nos longues réunions ou conversations téléphoniques et bien sûr ton soutien et travail dans ce projet.

A Mohamad, pour votre aide, vos réflexions et suggestions pour l'amélioration de ce projet, la relecture du papier et bien sûr pour votre disponibilité sans faille malgré votre importante charge de travail.

A l'ensemble des collaborateurs ayant participé à ce travail et m'ayant aidée au recueil de la base de données.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidée à la réalisation de ce travail de thèse.

A ma famille, et tout particulièrement :

Alfred, pour ton soutien et amour indéfectible durant toutes ces années, et ton aide précieuse pour l'aboutissement de ce travail de thèse. Je n'y serais pas arrivée sans toi ! Je t'aime Doudouchat !

Ma petite Louise, qui a souvent dû laisser sa maman travailler sans m'en tenir trop rigueur et qui me redonne toujours le sourire. Tu es mon rayon de soleil !

Ma maman, Pascale pour ta formation accélérée en Excel, ton aide dans la manipulation des bases de données et ta relecture, et bien évidemment pour ton soutien indéfectible depuis le tout début.

Mon papa, Vincent et ma sœur, Laurine, pour votre soutien et relecture et pour avoir enduré mes phases de désespoir à multiples reprises concernant ce travail ! Merci à tous les trois d'avoir toujours cru en moi !

Mes grands-parents, Nicole et Maurice (parti trop tôt) pour votre soutien, fierté et énergie incroyable.

Mon oncle, Michel et voisin pour ta présence et tes encouragements durant l'internat et la thèse.

Ma belle-famille, pour toute l'aide durant ces années de médecine et à Sylvie pour la relecture.

A la team des Lapinous, pour leur présence et soutien moral !

A mes amis, et tout particulièrement :

Ma « team Zoulous », Marie-Lys, Amélie, Jessica, Clémence et Manon pour votre amitié sans faille, votre soutien et compréhension pendant toutes ces années.

Ma Lucienne, Aude, pour ton écoute, ton soutien, ton humour et présence depuis le tout début de cette aventure dans les années médecine. Ces années de galère m'ont aussi apporté notre belle amitié et cela n'a pas de prix !

Hélène, pour ton aide à la soumission du papier, tes conseils, ta bonne humeur et tes repas réconfortants.

Mes copains passerelles d'externat, Eve (best co-interne ever, survivante du stage de gynécologie), Alex, Pierre-Henri pour toutes ces belles (et dures) années passées à vos côtés, en sous conférence ou à la montagne. On ne retient que le meilleur !

Mes premiers co-internes avec qui j'ai fait le grand saut aux urgences en pleine épidémie Covid : Marine, Laurette, Claire et bien d'autres... Vous avez adouci les premiers semestres d'internat.

Aux équipes et patients qui ont croisé mon chemin :

Au Docteur Ann Poduri, qui m'a transmis sa passion pour la médecine et la recherche et toujours soutenue dans mon souhait de faire médecine. Merci de m'avoir fait découvrir ta belle spécialité et accueilli à bras ouvert dans ta belle famille. Tu es et resteras toujours un exemple pour moi !

A tous mes chefs, rencontrés au fil de l'internat et qui ont fait de moi au fil des années un meilleur médecin...

Aux équipes médicales et paramédicales, pour leur bienveillance et leur accompagnement durant ces années à l'hôpital.

A tous les patients rencontrés et qui me donnent chaque jour l'envie d'exercer ce métier.

ABBREVIATIONS

ASCT : Autologous stem cell transplantation = autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

β2M : β2 microglobuline

CLB : Centre Léon Berard

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

EHU Oran : Etablissement Hospitalier et universitaire d'Oran

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

FDA : US food and Drug administration

FISH : Fluorescent in situ hybridization

HAS : Haute autorité de Santé

IMGW : International Myeloma Working Group

KRD : carfilzomib Revlimid® dexaméthasone

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MM : Myélome multiple

MP : Maladie progressive

MRD : Minimal residual disease = maladie résiduelle

NGS : Next Generation Sequencing

OS : Overall survival = survie globale

PFS : Progression free survival = survie sans progression

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

sRC : réponse complète stringente

TBRP : Très bonne réponse partielle

VCD : Velcade® cyclophosphamide dexaméthasone

VGPR : Very good partial response = très bonne réponse partielle (TBRP)

VTD : Velcade® thalidomide dexaméthasone

VRD : Velcade® Revlimid® dexaméthasone

SOMMAIRE

I-	INTRODUCTION	15
II-	RESUME DE L'ARTICLE	17
III-	CONTEXTE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE	18
	1) Physiopathologie générale	18
	2) Génétique et facteurs environnementaux	19
	3) Diagnostic et pronostic du myélome multiple.....	20
	4) Traitement du myélome multiple et place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	22
	5) Critères de réponse au traitement	24
	6) Dernières avancées thérapeutiques dans la prise en charge du myélome multiple ...	25
IV-	ARTICLE	27
V-	DISCUSSION	50
	1) Avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	51
	2) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	52
	3) Phase de la consolidation et de l'entretien	52
	4) Analyse de la survie	53
	5) Analyse de la survie sans progression (PFS)	56
IV-	CONCLUSIONS DE THESE	58
V-	BIBLIOGRAPHIE	61

I- INTRODUCTION

Le myélome multiple, anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Ces plasmocytes sont à l'origine de la sécrétion soit d'une immunoglobuline monoclonale, soit d'un fragment d'immunoglobuline, pouvant occasionner des lésions osseuses, une anémie, une hypercalcémie ou une insuffisance rénale, regroupées sous le terme des critères CRAB [C=calcium, R=rein, A=anémie, B=Bone (os)].¹⁻⁴

Le myélome est souvent précédé par un myélome non symptomatique indolent ou par une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Ces états peuvent ne pas évoluer, évoluer très lentement (smoldering myeloma) ou se transformer rapidement en myélome symptomatique et évolutif qui nécessite une prise en charge thérapeutique active.

Selon la Société Française d'Hématologie, le myélome multiple représente 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes.⁴ Il s'agit du deuxième cancer hématologique après les lymphomes.⁵

On dénombre en France environ 5 000 nouveaux cas chaque année, pour un total de 20 000 malades environ.⁶

La maladie est souvent diagnostiquée à un âge avancé avec une médiane d'âge de 69 ans et la prévalence estimée atteint plus de 580 000 personnes dans le monde chaque année avec une approximation de 100 000 décès annuels.⁷

Le myélome multiple est une maladie dont le traitement de 1ère intention est bien codifié et standardisé à l'échelle mondiale. Le traitement repose sur l'association d'une induction suivie d'une intensification par chimiothérapie à haute dose (généralement du melphalan) et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).¹

Les patients de plus de 70 ans (en âge physiologique) ne sont pas éligibles à la greffe et sont alors traités par différentes associations de chimiothérapies.

La maladie reste à ce jour incurable et est rythmée par des rechutes. Il s'agit donc d'une maladie chronique dont le suivi à vie intéresse le médecin généraliste en collaboration avec les autres spécialistes : essentiellement les hématologues, les rhumatologues et plus rarement les néphrologues.

Ce travail de thèse consiste en une réflexion sur la prise en charge thérapeutique du myélome multiple de 2 populations différentes, toutes deux bénéficiant d'une autogreffe de CSH en

première ligne de traitement, soit au Centre Léon Bérard (CLB) en France (Lyon), soit au sein de l'établissement Hospitalier et Universitaire d'Oran (EHU Oran) au Maghreb. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective incluant 342 patients en France et 452 en Algérie.

Mon travail de thèse a consisté dans un premier temps à implémenter la base de données française du Centre Léon Bérard à partir des dossiers cliniques de chaque patient, ou en contactant les centres hospitaliers généraux dans lesquels s'est poursuivi le suivi des patients. Dans un second temps, nous avons analysé à l'aide d'un statisticien les deux bases de données françaises et algériennes afin d'effectuer une analyse descriptive des caractéristiques des patients présentant un myélome multiple dans chaque pays et de leurs prises en charge centrées initialement sur la première ligne de traitement. Cette dernière est similaire dans les 2 centres à savoir une trithérapie associant un inhibiteur du protéasome (Velcade® ou bortezomib), un -imid (en majorité, Revlimid® ou lénalidomide en France et Thalidomide au Maghreb) et une corticothérapie (dexaméthasone) suivie d'une chimiothérapie intensive utilisant le melphalan avec autogreffe de CSH. Nous avons également analysé le délai après la greffe avant toute rechute dans les 2 centres, ainsi que la prise en charge de ces rechutes après la greffe qui n'est pas réalisée de la même façon entre les 2 centres, permettant une réflexion sur l'iniquité de prise en charge au sein des 2 pays concernés.

L'idée motrice ayant motivé la réalisation de cette thèse était d'analyser les pistes de réflexion sur la prise en charge « active » pratiquée dans notre pays ayant une accessibilité très importante en termes d'innovations thérapeutiques, permettant d'utiliser de nombreuses lignes de traitement en cas d'évolution du myélome, avec les risques de toxicité qui en découlent et une prise en charge très différente, aboutissant à une épargne thérapeutique du fait de la non-accessibilité à l'ensemble des innovations thérapeutiques en Algérie.

II- RESUME DE L'ARTICLE

Le myélome multiple (MM) est une maladie hématologique caractérisée par la présence d'une prolifération anormale de plasmocytes dans la moelle osseuse avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale.

Notre étude a porté sur deux groupes de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués qui ont reçu un traitement de première ligne consistant en une induction, suivie d'une intensification thérapeutique avec melphalan et autogreffe de CSH (ASCT), avec ou sans consolidation et traitement d'entretien après la greffe, traités à Lyon (France) et à Oran (Algérie). L'étude a inclus 342 patients français autogreffés au Centre Léon Bérard de Lyon, et 452 patients algériens autogreffés au sein de l'Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale à long terme après autogreffe de CSH dans ces 2 pays et d'évaluer les conséquences potentielles d'un accès non identique au même arsenal thérapeutique et aux mêmes moyens de détection précoce de la rechute.

Malgré des différences importantes entre les 2 pays, prises en compte dans notre analyse statistique, nous avons montré une survie globale (OS) similaire pour la population globale dans les 2 pays et pour les patients n'ayant pas rechuté après autogreffe de CSH et n'ayant donc reçu aucune chimiothérapie après l'autogreffe de CSH. De manière surprenante, ces derniers patients concernaient 2/3 des patients algériens et seulement 1/3 des patients français, ce qui s'explique par des différences quant à la définition de la rechute et qui conduit potentiellement à une sous-estimation potentielle de la rechute en Algérie, soulevant l'hypothèse d'une épargne thérapeutique. Les résultats de notre étude ont montré une meilleure survie globale en France à l'initiation du programme ainsi que pour les patients en rechute recevant jusqu'à 3 lignes de traitement après ASCT. En effet, nous avons montré une meilleure survie globale chez les patients français recevant jusqu'à 3 lignes de traitement après autogreffe de CSH. Après 4 lignes ou plus, la survie globale était significativement plus mauvaise et similaire à celle des patients algériens en rechute et traités par 1 ou 2 lignes de traitement. Ces résultats suggèrent de mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques après 3 lignes en France avec l'introduction des anticorps bispécifiques et/ou des CAR-T cells.

III- CONTEXTE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE

1) Physiopathologie générale

Le myélome multiple est une maladie hématologique dont le point de départ est le plasmocyte, cellule obtenue par la différenciation des lymphocytes B. Son rôle est la sécrétion d'immunoglobulines dont la diversification se fait via des combinaisons de gènes variables et dont le rôle est de reconnaître un nombre important d'antigènes.

Dans le myélome multiple, un clone plasmocytaire va se multiplier de façon anormale et excessive et ainsi sécréter la même immunoglobuline. ^{1,6}

Plusieurs conséquences vont découler de cette évolution clonale :

- La moelle osseuse va être envahie par des plasmocytes dysmorphiques et anormaux qui peuvent entraîner ainsi une anémie voire une pancytopenie.
- Les plasmocytes tumoraux vont désorganiser l'homéostasie cellulaire de la moelle osseuse avec un déséquilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes conduisant à des conséquences sur le tissu osseux. Des lésions ostéolytiques vont alors se développer préférentiellement dans les os riches en moelle osseuse (crâne, rachis, côtes, bassin et os longs).
- De cette ostéolyse peut découler une hypercalcémie pouvant se manifester à un stade avancé par des troubles digestifs, un syndrome polyuro-polydipsique, voire des troubles neurologiques dans les cas extrêmes.
- Certains myélomes vont produire des immunoglobulines incomplètes engendrant une sécrétion excessive de chaînes légères monoclonales qui peuvent alors précipiter dans les tubules rénaux et occasionner une insuffisance rénale.
- Du fait de la prédominance du clone plasmocytaire tumoral, on peut retrouver en conséquence une diminution des autres immunoglobulines avec une diminution de l'immunité humorale induite et des patients plus sensibles notamment aux germes encapsulés.⁶

Le myélome multiple est très souvent précédé par un stade de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) qui correspond à la sécrétion d'un clone plasmocytaire sécrétant une immunoglobuline, mais sans conséquences. Sa prévalence augmente naturellement avec l'âge et le risque de transformation en myélome multiple est de 1% par an.

Les critères diagnostiques de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée ont été publiés par l'International Myeloma Working Group (IMWG) et nécessitent les critères diagnostiques suivants² :

- Taux de protéine monoclonale sérique < 30g/L et protéine de Bence Jones < 500mg/24h.
- Plasmocytose monoclonale médullaire < 10%
- Absence d'atteinte organique

Ce diagnostic justifie une simple surveillance.

2) Génétique et facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux et génétiques ont été suggérés comme facteurs de risque du myélome multiple. On retrouve dans la littérature des résultats contradictoires concernant le rôle potentiel de plusieurs agents toxiques ou catégories professionnelles dans la maladie. Une récente étude publiée en 2021 par Georgakopoulou *et al.* a analysé plusieurs méta-analyses et a pu conclure à une association positive significative entre le risque de myélome multiple et certaines catégories professionnelles telles que les pompiers, les coiffeurs, les employés exposés aux gaz d'échappement des moteurs, montrant ainsi les caractéristiques multifactorielles de la maladie⁸. Le travail dans l'agriculture et l'exposition au chlorure de méthylène ont été corrélés de manière non significative avec le myélome multiple dans cette étude.

Des études sur des cas familiaux de gammopathies monoclonales ont cherché à identifier des facteurs génétiques dans la maladie, mais la compréhension de ces mécanismes reste mal expliquée aujourd'hui encore. Une récente étude française publiée en 2023 par Dumontet *et al.*⁹ avec l'intergroupe Francophone du myélome a identifié des familles avec au moins 2 cas confirmés de gammopathies monoclonales. Les résultats suggèrent que les cas de gammopathies monoclonales familiales sont similaires aux cas sporadiques en termes de présentation clinique et qu'ils présentent un pronostic moins défavorable avec une meilleure survie.

3) Diagnostic et pronostic du myélome multiple

Le diagnostic du myélome multiple reposait initialement sur 2 critères selon l'International Myeloma Working Group (IMWG) en 2003^{3,10} :

- « La présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quel que soit sa concentration
- La présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10% »

L'indication du traitement reposait sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe bien connue sous le terme des critères CRAB, à savoir une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie ou une atteinte osseuse (calcémie supérieure de plus de 0.25mmol/L à la limite supérieure de la normale ou supérieure à 2.75mmol/L ; Clairance de la créatinine < 40mL/minutes ou créatininémie > 177µmol/L ; hémoglobine à plus de 20g/L en dessous de la limite inférieure de la normale ou < 100g/L, une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur les radiographies, le scanner ou le pet-scanner).

Depuis 2014, l'IMWG² a publié de nouveaux critères pour le diagnostic de myélome multiple, ce qui permet de débiter le traitement de façon plus précoce sur des critères biologiques et radiologiques. La radiologie conventionnelle est rapidement remplacée par l'IRM ou le Pet-scanner ou scanner low-dose, de sensibilité plus importante.^{1,11} Le diagnostic de myélome symptomatique, et donc nécessitant un traitement, peut désormais reposer sur au moins un critère parmi les critères suivants :

- Plasmocytose $\geq 60\%$ et/ou
- Ratio des chaînes légères > 100 et/ou
- Présence d'au moins 2 lésions focales à l'IRM.

Le diagnostic est donc établi sur le myélogramme qui est l'examen de référence et qui va permettre l'analyse morphologique des plasmocytes, leur quantification, la cytogénétique par des méthodes en immunohistochimie, la cytométrie en flux, l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et enfin une analyse NGS (Next Generation Sequencing).

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS), l'immunofixation et le dosage des chaînes légères libres sériques font également partie du bilan initial et du suivi.¹² On retrouvera typiquement un pic à l'EPS, qui correspond à l'immunoglobuline monoclonale. L'immunofixation permettra de caractériser le type de chaîne lourde et de chaîne légère.

Dans environ 15% des cas, les plasmocytes sécrètent uniquement une chaîne légère, on ne retrouvera donc pas de pic à l'EPS d'où l'importance du dosage des chaînes légères libres avec détermination du ratio kappa/lambda et du ratio chaîne impliquée/non impliquée et d'une

biochimie urinaire avec mise en évidence d'une protéinurie de Bence Jones. On dosera également systématiquement l'hémoglobine, la créatinine sérique avec clairance de la créatinine, et la calcémie.

Le myélome multiple a également vu avec le temps la découverte de marqueurs pronostiques pris en compte pour le choix du traitement. Historiquement, cela reposait sur la classification de Salmon et Durie qui permettait de classer en différents stades le myélome.

Le stade 1 correspondait aux patients présentant une hémoglobine > 10g/dl, des IgG < 50g/L ou des IgA < 30g/L, une calcémie normale et un taux d'excrétion urinaire < 4g/jour, et l'absence de lésion osseuse lytique.

Le stade 3 comprenait au moins un des éléments suivants parmi : une hémoglobine < 85g/l, des IgG > 70g/L, des IgA > 30g/l, une calcémie > 3mmol/L, un taux d'excrétion de protéine monoclonale urinaire > 12g/jour et la présence de lésions lytiques osseuses.

Les patients n'appartenant pas au stade 1 et 3, appartenait dès lors au stade 2.

Le critère A ou B reposait sur un taux de créatinine respectivement inférieur et supérieur à 177 μ mol/L.

Par la suite, l'IMGW a publié en 2005 le score pronostique international ou ISS¹³ qui se base notamment sur le taux de β 2 microglobuline (β 2M) et d'albumine et qui va progressivement remplacer la classification de Salmon et Durie.

Le stade ISS 1 est défini par un taux de β 2M < 3,5mg/L et une albuminémie > 35g/L, le stade ISS 2 par un taux de β 2M < 3,5mg/L et une albuminémie < 35g/L ou par un taux de β 2M compris entre 3,5 et 5,5mg/L sans tenir compte de l'albuminémie. Enfin, le stade ISS 3 est défini par un taux de β 2M > 5,5mg/L.

En 2016, l'IMGW publie le score pronostique international révisé qui se base en plus de l'albuminémie et de la β 2M, sur le dosage sérique des LDH et certaines caractéristiques cytogénétiques des plasmocytes détectées par hybridation in situ par fluorescence (FISH) : t(4;14), del(17p) et t(14;16)¹⁴. Les anomalies découvertes par FISH 1q+, t(4 ;14), t514 ;16), t(14 ;20) et del(17p) sont associées à un mauvais pronostic en terme de survie et de survie sans progression.¹

Facteur pronostique	Critères
ISS	<ul style="list-style-type: none"> - 1 : albuminémie \geq 35 g/l et β_2-microglobuline $<$ 3,5 g/l - 2 : ni 1 ni 3 - 3 : β_2-microglobuline \geq 5,5 g/l
Taux de LDH	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Élevé ($>$ valeur normale)
Cytogénétique	<ul style="list-style-type: none"> - Haut risque : présence de la délétion 17p et/ou t(4;14) et/ou t(14;16) - Risque standard : absence d'anomalie de haut risque
Score R-ISS	Critères
I	ISS = 1 et LDH normal et cytogénétique de risque standard
II	Ni I ni III
III	ISS = 3 et LDH élevé et/ou cytogénétique de haut risque

ISS : *International Scoring System* ; LDH : lactate déshydrogénase.

Score révisé ISS, disponible dans le collège de la société française d'Hématologie.⁴

Le myélome multiple s'exprime le plus souvent par des douleurs osseuses, notamment au niveau du rachis et d'allure inflammatoire, en lien avec la physiopathologie de la maladie.⁶ Il faudra ainsi savoir rechercher tous les critères de la pathologie avant d'instaurer un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens pouvant aggraver des lésions rénales. La maladie peut aussi se révéler suite à une pathologie infectieuse (en particulier aux germes encapsulés) comme une pneumopathie ou une méningite.

4) Traitement du myélome multiple et place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple selon les critères préalablement décrits, et chez les patients éligibles (prise en compte de l'âge physiologique et des éventuelles comorbidités), le traitement de référence consiste en un traitement d'induction, suivi d'une phase d'intensification avec autogreffe de CSH, puis d'une phase de maintenance par lénalidomide (= Revlimid®)¹⁵.

C'est dans les années 1996, que la supériorité de l'autogreffe a été démontrée dans une première étude randomisée publiée par Attal *et al.*¹⁶

Des études randomisées plus récentes, conduites en France et aux Etats-Unis, ont montré la supériorité en terme de survie sans progression (PFS) de l'induction par VRD (Velcade® Revlimid® dexaméthasone) suivie de l'autogreffe, par rapport à VRD seul, sans pour autant montrer un avantage en terme de survie globale.^{17,18}

Dans l'étude française réalisée par l'intergroupe francophone du myélome¹⁷, 700 patients ont été randomisés pour recevoir une induction par 3 cycles de VRD suivis soit :

- de 5 cycles de VRD sans autogreffe de CSH,
- d'une intensification par Melphalan et autogreffe de CSH suivi de 2 cycles de consolidation par VRD.

Dans les 2 bras de l'étude, les patients recevaient également un entretien d'un an par lénalidomide. La médiane de survie était de 44 mois dans le groupe VRD seul et de 43 mois dans le groupe autogreffe. La survie sans progression était meilleure dans le groupe autogreffé (50 mois versus 36 mois, $p < 0.001$).

L'induction comprenait un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur (-imid) et de la dexaméthasone et représente actuellement la combinaison standard. Avec le temps, les études ont pu montrer la supériorité de l'association Velcade® + thalidomide + dexaméthasone (VTD) en comparaison avec le Velcade® + cyclophosphamide + dexaméthasone (VCD), mais avec une importante toxicité neuropathique induite par la thalidomide.¹⁹

Actuellement, le traitement inclut préférentiellement le Velcade®, du Revlimid®, et de la dexaméthasone (VRD) bien qu'aucune étude comparative entre VTD et VRD n'ait été réalisée. Dans une étude analysant 3 essais randomisés, Rosinol *et al.* a montré que le VRD induisait plus de très bonne réponse partielle (VGPR) et un plus grand pourcentage de maladie résiduelle minimale (MRD) négative que le VTD.²⁰

L'introduction de nouvelles drogues comme les anticorps monoclonaux et particulièrement le daratumumab (anti-CD38) a permis encore une amélioration de la PFS. L'essai de phase III CASSIOPEIA publié en 2019 a montré la supériorité de l'induction par VTD + daratumumab par rapport au VTD seul avec une PFS à 18 mois meilleure (93% versus 95%, $p < 0.01$).²¹

Une étude de phase II GRIFFIN, publiée en 2020, montre la supériorité de PFS de l'induction par daratumumab + VRD par rapport au VRD en induction.²²

Plus récemment, le remplacement du Velcade® par un inhibiteur du protéasome de seconde génération, le carfilzomid, a montré des résultats encourageants avec notamment un taux de maladie résiduelle négatif plus élevé pour le KRd (carfilzomib Revlimid® dexaméthasone) comparé au VRD, et notamment chez les patients à haut risque.²³ L'étude de phase 3 ENDEAVOR compare carfilzomib et Velcade® chez des patients présentant une rechute de leur myélome et a montré une diminution significative du risque de décès avec le carfilzomib.²⁴ Cependant, d'autres résultats ne montrent pas de différence de PFS entre KRd et VRD.²⁵

La maintenance par lénalidomide après autogreffe a montré un intérêt significatif sur la survie dans 2 essais randomisés en comparaison avec un placebo.^{26,27}

En cas de rechute, différentes lignes de traitement supplémentaires peuvent être proposées.

Pour les patients présentant des formes de mauvais pronostic (formes à haut risque cytogénétique ou score ISS révisé élevé), des études semblent montrer la supériorité sur la survie de la double autogreffe comparativement à la simple autogreffe^{1,28,29}.

5) Critères de réponse au traitement

L'international Myeloma Working Group (IMWG) a défini les critères de réponse pour le myélome multiple.³⁰

La réponse complète (RC) est définie par une immunofixation négative dans le sérum et les urines et une disparition des plasmocytomes (plasmocytose <5% dans la moelle osseuse). Plus récemment a été introduite la notion de réponse complète stringente (sRC) définie comme la réponse complète définie ci-dessus avec en plus un ratio des chaînes légères libres normal (0.26-1.65) et l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse vérifiée par immunohistochimie ou cytométrie en flux.

La très bonne réponse partielle (TBRP) correspond à la présence d'un pic monoclonal dans le sérum ou les urines détectables par immunofixation mais pas sur l'EPS, ou alors une réduction supérieure à 90% du pic monoclonal dans le sérum et une détection urinaire < 100 mg/24h.

La réponse partielle (RP) est définie par la diminution de plus de 50% du pic monoclonal sérique et la réduction du taux urinaire sur 24h supérieur ou égal à 90% ou inférieur à 200mg/24h et une diminution de 50% ou plus de la taille des plasmocytomes des tissus mous initialement présents.

La maladie progressive (MP) correspond à une augmentation de 25% ou plus du composant monoclonal sérique et/ou du composant monoclonal urinaire et/ou d'une apparition de nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes des tissus mous, ou une augmentation significative de la taille des plasmocytomes des tissus mous ou des lésions osseuses existantes et/ou l'apparition d'une hypercalcémie liée à la maladie (calcémie corrigée > 2.75mmol/L).

On parle de maladie stable lorsque les critères de RC, TBRP, RP ou MP ne sont pas remplis.

L'introduction récente de la recherche de la maladie résiduelle minimale (MRD) est une avancée majeure dans la prise en charge du myélome multiple.³¹ Cela est permis grâce au séquençage nouvelle génération ou la cytométrie en flux qui détecte l'absence ou la présence de cellule tumorale sur 1 000 000 de cellules screenées.^{15,32} Des études récentes ont ainsi pu

montrer que l'obtention d'une maladie résiduelle négative après obtention d'une rémission complète (RC) est corrélée à une meilleure survie et survie sans progression dans les myélomes nouvellement diagnostiqués ou chez les patients ayant rechuté.

Actuellement en France, le protocole de recherche MIDAS est en cours et explore la question d'un traitement adapté à la MRD après le traitement d'induction. Tous les patients reçoivent 6 cures de isatuximab-carfilzomib-lénalidomide-déxaméthasone, puis la MRD est évaluée. Pour les patients présentant une MRD négative, la question posée est celle de l'intérêt de l'autogreffe ; pour les patients ayant une MRD positive, la question posée est celle de l'intérêt d'une double-autogreffe de CSH³³.

6) Dernières avancées thérapeutiques dans la prise en charge du myélome multiple

De nouvelles drogues sont testées dans des essais cliniques actuels et en particulier les CAR-T cells pour « Chimeric Antigen Receptor ». Cette innovation thérapeutique majeure qui fait partie de l'immunothérapie semble prometteuse. Elle consiste en la réinjection de lymphocytes T modifiés génétiquement afin qu'ils puissent attaquer spécifiquement les cellules tumorales plasmocytaires. Ces stratégies sont déjà utilisées dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes.

Les CAR-T cells ont récemment obtenu l'autorisation d'utilisation dans les rechutes du myélome multiple par la FDA (US Food and Drug Administration), après 4 lignes de traitement incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anti CD38. La première étude utilisant les CAR-T cells dans le myélome date de 2013³⁴. Néanmoins les données à long terme de la toxicité des CAR-T cells sont encore manquantes.³⁵

Les anticorps bi-spécifiques ont la particularité d'avoir une double valence, l'une pour cibler les cellules tumorales et l'autre pour cibler le lymphocyte T CD3 afin de tuer les cellules tumorales via le relargage de perforine et granzyme par les cellules T lymphocytaires. Ces molécules permettent aussi l'activation et la prolifération des lymphocytes T.³⁶

Il est à noter que ces innovations thérapeutiques sont encore en cours d'évaluation dans des essais cliniques et ne sont pas disponibles dans tous les pays du monde et de plus ne seront pas immédiatement accessibles du fait de leur coût élevé.

IV- ARTICLE

Article title: How can different therapeutic strategies impact on outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma?

Running title: Myeloma therapeutic strategies and ASCT outcomes

Authors list:

Emilie MARTIN¹, Stéphane MORISSET², Mohamad SOBH³, Alfred QUILLON¹, Hélène BOYER⁴, Philippe REY², Emmanuelle NICOLAS VIRELIZIER², Souad ASSAAD², Amine BELABRI², Yann GUILLERMIN², Laure LEBRAS², Valérie MIALOU⁵, Jean Paul BOURGEOT⁵, Mélinda TEYSSIER⁶, Mohamed BRAHIMI⁷, Soufi OSMANI⁷, Kamila AMANI⁷, Samira BOUCHAMA⁷, Lila CHAREF⁷, Nabil YAFOUR⁷, Anne Sophie MICHALLET², Mohamed-Amine BEKADJA⁷, Mauricette MICHALLET²

¹ Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France

² Service d'Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France

³ Centre for Practice-Changing Research, Ottawa Hospital Research Institute, Ontario, Canada

⁴ Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵ Banque de tissus et de cellules, Etablissement Français du Sang, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

⁶ Unité de gestion des bases de données, Centre Léon Bérard, Lyon, France

⁷ Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, EHU 1er Novembre Oran, Université Ahmed Benbella 1, Oran, Algérie

Corresponding author: Pr Mauricette MICHALLET;

Service d'Hématologie, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec 1 69373 Lyon Cedex 08 – France
mauricette.michallet@lyon.unicancer.fr ; Phone:+33 4 69 85 62 11; Fax: +33 4 26 55 67 57

Word counts:

- Abstract: 250
- Text: 3963
- Figures + tables: 3 figures, 1 table
- Reference count: 49

Key words:

Neoplasia – myeloma and other plasma cell dyscrasias

Marrow/Stem Cell Transplantation – clinical results in myeloma

Long term survival

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by abnormal clonal plasma cell proliferation in the bone marrow secreting a monoclonal component.

Our study involved two groups of newly diagnosed MM patients who received first line treatment consisting of double or triple induction, autologous stem cell transplantation (ASCT), with or without consolidation and maintenance treated in Lyon (France) and in Oran (Algeria). The principal aim of this study was to evaluate the long-term outcome after ASCT in these 2 countries and to evaluate the potential consequences of non-identical access to the same therapeutic arsenal and means of early detection of relapse.

Despite important differences between the 2 countries taken into account in our statistical analysis, we showed similar Overall Survival (OS) for the overall population and for patients who did not relapse after ASCT and did not receive any chemotherapy after ASCT. Surprisingly, these latter patients concerned 2/3 of Algerian patients and only 1/3 of French patients, explained by differences concerning definition of relapse and leading to a potential underestimation in Algeria, raising the interesting idea of therapeutic saving. Although, we showed better OS in France at initiation of the program as well as for relapsing patients receiving up to 3 lines of treatment after ASCT. Indeed, we showed a better OS in the French patients until 3 lines of treatment after ASCT. After 4 lines or more, OS was significantly worse and similar to OS of relapsing Algerian patients, suggesting to perform new strategies of treatment after 3 lines.

Introduction

Multiple myeloma (MM) is a malignant hematologic disease characterised by the presence of abnormal clonal plasma cells in the bone marrow with a monoclonal component able to cause bone lesions, renal insufficiency, anemia and hypercalcemia and known as the CRAB criteria^{1,2}. This disease is often diagnosed in older patients (median age at diagnosis is 69 years), the estimated prevalence reached more than 580 000 people worldwide each year with a reported yearly approximation of 100 000 deaths³.

The standard care for eligible patients consists of an intensive induction therapy associating a proteasome inhibitor, an oral immunomodulatory agent (-imid) and dexamethasone, followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation (ASCT)¹. The superiority of this therapeutic strategy has been demonstrated for the first time in a randomized trial conducted by Attal *et al.*⁴ in 1996 and further studies⁵⁻⁹. Although this strategy currently remains at the basis of international recommendations, other studies showed controversial outcomes over time¹⁰⁻¹², demonstrating the importance of cumulative data and long-term results, and notably regarding the potential impact of the therapeutic strategy used after ASCT in this setting.

More recently, two randomized trials conducted in France¹³ and in the USA¹⁴ showed a significantly better progression-free survival (PFS) when the RVD (Revlimid® + Velcade® + dexamethasone) induction therapy was associated with ASCT compared to RVD alone, but without benefit in terms of overall survival. In both studies, a maintenance therapy consisting of Revlimid® was administered with an advantage of long-term maintenance, confirmed by other studies^{7,15-17}.

However, access to the last-generation therapeutic arsenal is not homogeneous worldwide because of their unavailability in many countries or because of their high cost to patients who don't have health insurance coverage and with low income.

In addition, advanced biological tools are not available in all countries for diagnosis, prognosis and the detection of early relapses either by immunodiffusion, plasmatic light chain quantification, or more recently, flow cytometry and genomic assays¹⁸⁻²⁰.

Our study involved two groups of newly diagnosed MM patients who received first line treatment consisting of double or triple induction, ASCT, with or without consolidation and maintenance. The patients received ASCT at the *Centre Léon Bérard* in Lyon, France and at the *Etablissement Hospitalier et Universitaire* in Oran, Algeria. The principal aim of this study was to evaluate the long-term outcome after ASCT in these 2 countries and to assess any potential effect of drugs access on the patient care outcome.

Material and methods

Study design

The present retrospective study included patients with MM and treated either in Lyon between 1997 and 2020 (1997-2007: n=5; 2008-2020: n=337) at the *Centre Léon Bérard* (France) or in Oran between 2008 and 2020 at the *Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran* (Algeria). All patients received induction chemotherapy as first-line treatment, followed by intensive chemotherapy and ASCT, with or without consolidation and maintenance therapy. All Algerian and French data were reported in the PROMISE database of European blood and marrow transplantation (EBMT) registry.

Data collection

For both databases, collected data included demographic data, myeloma type and characteristics, bone lesions, plasmatic calcium level and kidney function. In addition, data collection included ASCT procedure and follow-up information after ASCT with consolidation and maintenance therapy, relapse date and number of therapeutic lines administered after ASCT for relapse. The Durie and Salmon classification and performance status were noted²¹. Cytogenetic or genomic studies were not performed or not available for most of the patients.

Statistical analysis

Descriptive analyses were used for demographic variables, biological parameters and treatment characteristics for both patient groups separately. Quantitative variables were expressed as median, range (extremum values) and interquartile range [IQR; 1st-3rd quartiles]. Quantitative variables were compared using the Student T test or the non-parametric Mann-Whitney U test. Qualitative variables were expressed as count and percentage and compared using the Pearson's Chi-square test (with Monte-Carlo simulations if at least one count was below 5). The number of missing data was counted for every variable if any.

Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were presented and estimated using the Kaplan-Meier method; death from all causes was the main criterion for OS, and PFS was defined as the primo-event between death and relapse or progression. The time to event or censoring was calculated as the time from ASCT, and diagnosis, to the last follow-up date. Log-rank tests were performed to compare survival curves. Proportional Hazards Assumption was also tested, using Schoenfeld's residuals to compute the hazard-ratio over time especially for the comparison between the Algerian and French cohorts. Univariate and multivariate analyses were computed using Cox regressions. For each group, the multivariate analyses considered the

variables for which the univariate ANOVA p-value was $\leq 10\%$ (excepted the period of transplantation).

The level of significance was set at 5%, consequently estimations of confidence intervals were presented with their 95% bilateral confidence intervals. Statistical analyses and graphics were computed with R v4.1.2, with the help of 'survival' and 'ggplot2' packages.

To generate the multivariate Cox regressions comparing both groups, confounding factors were selected from the comparative descriptive analyses between the two cohorts (where significant differences happened) and then added as adjustment variables. The variables used to estimate the adjusted hazard-ratio for the French population versus the Algerian population were: age at autograft, induction treatments: Velcade® dexamethasone (VD), RVD, Velcade® thalidomide dexaméthasone (VTD), vincristine adriamycine dexamethasone (VAD) or Velcade® cyclophosphamide dexamethasone (VCD), number of injected CD34+ cells, bone lesions, kidney failure, performance status (PS) score, aplasia duration and the combination of consolidation and maintenance treatment. The type of model and the number of variables were decided according to the size of the total population and the number of events.

As the proportional hazard assumption between Algerian and French populations was violated according to the Schoenfeld's residuals representation ($p < 0.001$), we had to face the problematic of this time-varying effect. So according to the Schoenfeld graph, the time since ASCT was split in three periods: 0 to 12 months, 12 to 48 months and beyond 48 months.

Ethics

The French and Algerian data in the study were extracted from the EBMT registry which is a non-profit scientific society representing more than 600 transplant centers, mainly in Europe. Data were collected (according to the principles of the Declaration of Helsinki), managed and stored in a central database. Regular audits are performed to determine data accuracy and confidentiality. Patients whose transplant data were reported had given informed consent for the use of their information for research purposes, and data were pseudonymized.

The overall database of the study was registered to the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (CNIL; reference number: 2016177 v0) and hosted at the Department Cancer Prevention and Environment in *Centre Léon Bérard*.

Results

1) Results from the French population

a) General Results

A total of 342 patients were included in the French group (Table 1A and B). The median age at diagnosis was 60 (range: 30-74) years; 58% were male, 89.4% were diagnosed with a type III myeloma according to the Salmon and Durie classification. Most patient (92.5%) had a PS of 0 or 1. The type of myeloma was heavy chain and light chain myeloma for 75.7% patients, with 69.1% of IgG kappa and 23.1% presented a light chain myeloma. Majority of French patients received ASCT between 2008 and 2020 (n= 337, 98.5%), and only 5 patients between 1997 and 2007 (1.5%).

The median (range) delay between diagnosis and ASCT was 4.8 months (1.8-216.8). Before ASCT, all patients received an induction therapy with VTD in 54.1% of cases, VD in 30.1% of cases, and more recently 16.1% received RVD.

The disease status before ASCT was complete remission (CR) for 17.5% of the patients, partial remission (PR) and very good partial remission (VGPR) for 79.2% of the patients and progressive disease or relapse for 3.0% of the patients.

Among the 342 French patients, 308 received one ASCT after induction treatment, 34 patients who presented a severe form of MM received a double ASCT and the delay between both transplantations was less than 6 months. The median duration of aplasia was 11 days (range: 9-76) (Table 1B). After ASCT at day 100, the response was CR in 166 patients (50.5%), 182 patients (54.7%) received a consolidation treatment identical to the induction treatment and 71 patients (20.8%) received a maintenance therapy, with 90% patients who have received Revlimid®. Among all patients, 227 (66.4%) relapsed. The median (range) delay between ASCT and relapse was 22.5 months (0.89-229.13) and the median (range) follow-up duration was 46.7 months (0.33-287.97). Among the 227 patients who relapsed, 6 patients were not treated. Seventy-nine patients (23.1%) received one chemotherapy line, 32 patients (9.4%) received two lines, 38 (11.1%) received 3 and 72 (21.1%) received at least 4 lines and up to 8.

b) Overall survival and progression free survival

The median OS was 132 [95% CI: 110.6-NA] months from diagnosis and 122.8 [95% CI: 100.9- NA] months from ASCT (Figure 1A).

Regarding the impact of consolidation and maintenance on OS, the median OS was not reached from ASCT for patients receiving both consolidation and maintenance treatments and no death was reported (Figure 1 B).

In multivariate analysis on OS, the shorter aplasia duration and combination of consolidation and maintenance were significantly associated with a better OS (Figure 1C).

The median PFS was 39.35 [95%CI: 36.25-43.37] months from diagnosis and 31.07 [28.42-35.91] months from ASCT (Figure 1D). In multivariate analysis on PFS, the only parameter which was associated with a significant better PFS was maintenance (HR 0.47 [95% CI: 0.23-0.97], p=0.04).

2) Results from the Algerian population

a) General characteristics

A total of 452 patients were included in the Algerian group (Table 1A and B). The median age at diagnosis was 54 years (range: 29-79); 60% were male, 96.7% were diagnosed with a type III myeloma according to the Salmon and Durie classification, 55.6% of patients had a PS status of 1, and 20.9% a PS of 2. The type of myeloma was heavy chain and light chain myeloma for 80% patients, with 41.4% of IgG kappa and 19.7% presenting a light chain myeloma.

The median (range) delay between diagnosis and ASCT was 8 months (0-81.4). Before ASCT, all patients received an induction therapy with association of VTD in 46.4% of cases, VD in 21.8% of cases, 29.7% received Velcade®, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) and only 5.3% received a combination of RVD.

The disease status before ASCT was CR for 27.7% of the patients, PR and VGPR for 62.2%, and progressive disease or relapse for 2.7%. No patient received double ASCT in the Algerian group. In 2010 or before, 6.4% of ASCT were performed, 46.5% between 2011 and 2016 and 47.1% between 2017 and 2020. The median (range) duration of aplasia was 9 (4-25) days. After ASCT at day 100, the response was CR in 67% patients, 63.7% of the patients received a consolidation and 95.6% a maintenance therapy; 8.1% received Revlimid® as maintenance, 90.1% received thalidomide and 1.9% received Velcade® (Table 1B).

Among all Algerian patients, 33.2% of the patients relapsed. The median (range) delay between ASCT and relapse was 24.3 months (0.43-115) and the median (range) follow-up duration was 42.9 months (0.1-46.27). Among patients who relapsed, 18.8% were treated with one line of chemotherapy after relapse, 9.3% with 2 lines and only 2.9% received 3 lines.

b) Overall survival and Progression free survival

The median OS was 142.32 [95% CI: 128.59-NA] months from diagnosis and was not reached from ASCT (Figure 2A).

Regarding the impact of consolidation and maintenance on OS, the median OS was not reached from ASCT for receiving both consolidation and maintenance treatments, and 100.86 [95% CI: 49.87-NA] months for patient receiving either consolidation or maintenance treatment (Figure 2B).

Factors of interest for survival in the Algerian multivariate analysis were age at transplantation, number of lines of induction therapy, hypercalcemia at diagnosis, and having received consolidation and maintenance treatments (Figure 2C).

The median PFS from diagnosis was 84.7 months [95%CI: 64.69-118.63] and 72.44 months [57.92-114.46] from ASCT (Figure 2D). In multivariate analyses on PFS, the parameters associated with a better PFS was consolidation (HR 0.39 [95% CI: 0.25-0.61], $p < 0.001$), aplasia duration (HR 1.08 [95% CI: 1.02-1.15], $p = 0.011$).

3) Comparative analyses between France and Algeria

All characteristics before and after ASCT in France and Algeria were described in Table 1. Significant differences were observed regarding median age, induction treatment, number of CD34+ cells, Durie and Salmon classification, PS, severity of MM, aplasia duration, consolidation and maintenance. All these variables were taken into consideration to generate multivariate Cox regressions comparing the 2 groups.

After ASCT, the number of therapeutic lines was significantly higher in the French group ($p < 0.001$): 67.9% of patients in Algeria and 35.4% in France did not receive any chemotherapy after ASCT, whereas 64.7% of French patients and 32.1% Algerian patients received at least one and up to 8 lines after ASCT in France.

a) Overall survival in France and in Algeria

Most patients in France and Algeria received a ASCT between 2008 to 2020 with only 5 patients in France who received ASCT between 1997 and 2007.

There was no significant difference in terms of OS between the Algerian and the French groups when considering all included patients, regardless of whether they relapsed or not, and

regardless the number of chemotherapy lines they received after ASCT ($p=0.922$). The median OS was not reached in the Algerian group, and 120 months in the French group (Figure 3AB). In Algeria, the median follow-up duration was 42.9 months [95%CI: 25.89-77.53] and the median OS was not reached. The 2-year survival probability was 87%, the 5-year survival probability 70.6%, and the 10-year survival probability 55.3%. In France, the median follow-up duration was 46.65 [95%CI: 25.54-77.22] months and the median OS was 122.81 months [95%CI: 100.93-NA]. The 2-year survival probability was 93%, the 5-year and the 10-year survival probabilities were 75.7% and 50% (Figure 3). There was no significant difference between the 2 groups on OS after adjustment on chosen variables.

As the OS curves crossed between 60 and 72 months after ASCT, we performed a survival analysis using the instant ratio. This analysis enabled to distinguish 3 relevant survival periods: 0-12 months after ASCT, 12-48 months after ASCT, and >48 months after ASCT (Figure 3C). Considering the effects of confounding factors on the OS, the OS over the period 0-12 months post ASCT was significantly better in the French group ($p=0.006$), it was similar between both countries over the period 12-48 months after ASCT ($p=0.16$), and better in the Algerian group over the period >48 months after ASCT in univariate analysis ($p<0.001$) but similar between both groups in multivariate analysis ($p=0.47$).

b) Overall Survival according to the number of chemotherapy lines administered after ASCT

For patients who did not receive any chemotherapy line after ASCT, the OS did not differ significantly between Algeria ($n=307$ patients) and France ($n=121$; Figure 3D). After ASCT, in patients who did not relapse, 77.5% of Algerian patients and 64.7% of French patients received consolidation ($p=0.011$), 93.8% of Algerian patients and 40.5% of French patients received a maintenance treatment ($p<0.01$), and 73.83% of Algerian patients and 33.62% of French patients received both consolidation and maintenance treatments. Among patients who did not relapse after ASCT, the median OS was not reached in the Algerian and French group. In Algeria and in France, the 2-year survival probability was 89.9% and 94%, the 5-year survival probability 85.6% and 80.9%, and the 10-year probability 80.6% and 80.9%, respectively.

For patients receiving chemotherapy lines for relapses after ASCT (Figure 3E), in France, 227 (66.4%) patients relapsed after ASCT and 221 were treated (6 patients did not received yet treatment after relapse when the database was completed): 79 (23.1%) patients received one line after ASCT, 32 (9.4%) patients received 2 lines, 38 (11.1%) patients 3 lines and 72 (21.1%) patients 4 lines and up to 8 lines of chemotherapy. In Algeria, 150 (33.2%) patients relapsed

after ASCT and 145 (32.1%) were treated: 85 (18.8%) patients received one line of chemotherapy after ASCT, 42 (9.3%) patients 2 lines, 13 (2.9%) patients received 3 after ASCT chemotherapy lines, and 5 (1.1%) received 4 after ASCT chemotherapy lines. Among patients who relapsed after ASCT, regardless of the number of lines they received, the median OS was 72% months in the Algerian group and 102.4 months in the French group. In Algeria and in France, the 2-year survival probability was 81.9% and 92.4%, the 5-year survival probability 51.7% and 73.3%, and the 10-year probability 35.5% and 45.6%, respectively.

For the patients who received one or 2 chemotherapy lines after ASCT, the OS was significantly better in France than in Algeria ($p < 0.001$; Figure 3E, supplementary data table).

The OS of French patients who received 3 lines of treatment was identical to that of patients who received one or 2 lines after ASCT ($p = 0.4261$). The median OS of French patients who received 1 to 2 lines after ASCT chemotherapy lines was not reached and was 127.15 months [95%CI: 70.6-NA] for those receiving 3 lines (Figure 3E).

However, the OS of French patients receiving 1, 2 or 3 lines was significantly better than that of Algerian patients who received one or 2 lines after ASCT ($p = 0.001$).

The OS of French patients who received more than 4 chemotherapy lines after ASCT was significantly lower compared to the OS of French patients who received one or 2 lines after ASCT ($p = 0.0096$) but did not differ significantly from the OS of Algerian patients receiving one or 2 lines after ASCT ($p = 0.2112$).

Discussion

The principal aim of this study is to compare the long-term OS of newly diagnosed MM in first line treatment including ASCT in France and Algeria, and to evaluate the potential consequences of non-identical access to the same therapeutic arsenal and to the same early detection of relapse. To our knowledge, this is the first study comparing MM patients caring in 2 countries who have not the same resources. Because of the differences in disease evaluation, we restricted our analysis on OS in comparative study, nevertheless we have studied all the lines received by the patients who relapsed after ASCT in the 2 countries.

French results of our study showed demographic data and transplant procedure comparable to those from the national randomized study IFM 2009 comparing ASCT versus RVD alone¹³. Nevertheless, there was a better response after induction and a better PFS in Attal's study which could be explained by exclusive RVD use as induction therapy²² and a systematic consolidation and maintenance after ASCT^{7,15-17,23-27}. In France, Revlimid® was used as maintenance only since the obtention of authorization by the European Medicines Agency (EMA) and the French health authority (Haute Autorité de Santé (HAS)) in 2017. Despite these differences, the 4-year OS was similar in Attal and our study with 81% and 82.6% respectively. In the US-based DETERMINATION study¹⁴ done in parallel to the IFM 2009, the 5-year survival was 80,7% in the ASCT group from randomization and it was 75.71% in our study. In Algeria, a majority of patients received VTD used as induction and consolidation²⁸, and thalidomide as maintenance²⁹. This was due to difficulty of accessibility to Revlimid® in this country with only 5% and 8% of cases receiving Revlimid® in induction and maintenance respectively.

When we analyzed the general characteristics of the 2 populations, there were significant differences in terms of age with younger patients in Algeria, myeloma severity and PS with majority of severe forms in Algeria, and differences also in drug accessibility. Despite many differences concerning demographics and therapeutical strategies before and after ASCT, OS was similar in the 2 countries.

To try to explain these observations, we decided to compare the 2 countries considering HR adjustments on confounding variables. Of note, we did not consider the year of transplantation despite the heterogeneous repartition of patient overtime between the 2 countries because of its relationship with other variables such as different hindsight from ASCT and evolution of treatment accessibility. We showed a better OS in France until 12 months after ASCT which could be explained by a better management of aplasia and more efficient antibiotics and antifungal therapy use in France. After 48 months, OS was better only in univariate analysis in

Algeria which could raise the hypothesis of therapeutic and toxicity savings, related to restricted number of treatments after ASCT compared to France.

We decided therefore to do the comparison between the 2 countries according to number of lines received after ASCT by patients. One of the main results of our study was a similar OS of French and Algerian patients who received only 1 line of treatment and did never relapse after ASCT. Those patients represented a third of the French population and two thirds of the Algerian population. To explore this huge difference of percentage of patients, firstly, we showed that Algeria and France utilized the same IMWG response criteria^{2,21,30} but with a difference concerning precise definition of CR and relapse. Considering the more stringent criteria used in France for the definition of relapse, we can assume that the rate of CR was probably overestimated in Algeria, and relapse rate underestimated in the Algerian group. Related to the earlier detection of relapse in France, 65% received a second line treatment after ASCT whereas they did not display clinical symptoms of relapse and could have perhaps benefited from a therapeutic saving during a few years. In addition to explain the differences among the total population who did not relapse after ASCT, we have shown a significant difference with more use of consolidation and maintenance with thalidomide in Algeria, which could be another explanation of the good survival despite more severe forms among Algerian patients.

When we considered patients who relapsed after ASCT, we observed a significant difference between the 2 countries with mostly 1 or 2 lines for Algeria and up to 8 lines for France. The OS was better for French patients who received one or 2 lines after ASCT compared to the same Algerian patients. Our hypothesis was that Algerian patients presented more severe forms of the disease and did not receive the same molecules compared to French patients. OS of French patients receiving 3 lines was similar to OS of French receiving 1 or 2 lines. However, from 4 lines after ASCT and more, we did not observe any statistical significant differences between French OS and Algerian OS. These results give another argument for hypothesis of therapeutic and toxicity saving after 3 lines of treatment, and perhaps selection of chemotherapy-resistant clones overtime.

Our study has some limitations, related to its retrospective design and lack of flow cytometry, cytogenetics and genomic data and in this way, the total absence of the evaluation of minimal residual disease (MRD) which are nowadays taken into account in terms of diagnosis, prognosis, response evaluation, and therapeutic strategies³¹⁻³⁶.

All the treatment in MM and particularly intensive chemotherapy and ASCT have impact to a greater or lesser degree on quality of life, adverse events, clonal selection risks, clonal hematopoiesis, healthcare costs and therapeutic saving³⁷⁻³⁹. Nowadays, ASCT will be faced to

the new innovative agent combinations including Carfilzomib, Daratumumab, Isatuximab which are tested around the world^{31,40-45}. When therapeutic strategies still include ASCT, regarding data from France after 3 lines after ASCT, it seems important to consider innovative therapies like bi-specific antibodies and/or CAR-T cells⁴⁶⁻⁴⁹. However, we must be aware that not all countries have the same access to these new drugs and to the same care performance. Our study pointed out the inequity between 2 countries but in the end, the OS was identical. In Algeria, it is important to improve the response quality using new tools and to increase the therapeutical arsenal. In France, we have demonstrated a better OS at the initiation of the program and a better OS for patients who received up to 3 lines but not more.

Bibliography

1. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, *et al.* Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, *et al.* A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
5. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, *et al.* High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883. doi:10.1056/NEJMoa022340
6. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, *et al.* Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004;104(10):3052-3057. doi:10.1182/blood-2004-02-0408
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, *et al.* Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888
8. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, *et al.* Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1617-1629. doi:10.1016/S1470-2045(15)00389-7
9. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, *et al.* Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan-Prednisone Versus Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood*. 2016;128(22):673. doi:10.1182/blood.V128.22.673.673
10. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, *et al.* High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759. doi:10.1182/blood-2005-03-1301
11. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, *et al.* Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *JCO*. 2006;24(6):929-936. doi:10.1200/JCO.2005.04.5807
12. Shah N, Callander N, Ganguly S, *et al.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(7):1155-1166. doi:10.1016/j.bbmt.2015.03.002
13. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750

14. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, *et al.* Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, *et al.* Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
16. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, *et al.* Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
17. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, *et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1759-1769. doi:10.1056/NEJMoa1112704
18. Harding SJ, Mead GP, Bradwell AR, Berard AM. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2009;47(3):302-304. doi:10.1515/CCLM.2009.084
19. Paiva B, Puig N, Cedena MT, *et al.* Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *JCO.* 2020;38(8):784-792. doi:10.1200/JCO.19.01231
20. Bolli N, Biancon G, Moarii M, *et al.* Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018;32(12):2604-2616. doi:10.1038/s41375-018-0037-9
21. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
22. Rosinol Dachs L, Hebraud B, Oriol A, *et al.* Integrated Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone or Bortezomib + Thalidomide + Dexamethasone Induction in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):3245. doi:10.1182/blood-2018-99-112659
23. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, *et al.* Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
24. Mian I, Milton DR, Shah N, *et al.* Prolonged survival with longer duration of maintenance lenalidomide after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer.* 2016;122(24):3831-3837. doi:10.1002/cncr.30366
25. Amsler IG, Jeker B, Mansouri Taleghani B, *et al.* Prolonged survival with increasing duration of lenalidomide maintenance after autologous transplant for multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma.* 2019;60(2):511-514. doi:10.1080/10428194.2018.1473577
26. Cavo M, Gay F, Beksac M, *et al.* Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology.* 2020;7(6):e456-e468. doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5
27. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, *et al.* Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III

HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *JCO*. 2012;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820

28. Moreau P, Hulin C, Macro M, *et al*. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-2574. doi:10.1182/blood-2016-01-693580
29. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, *et al*. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-1120. doi:10.1182/blood-2009-05-222539
30. Kyle R, Durie B, Rajkumar S, *et al*. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-1127. doi:10.1038/leu.2010.60
31. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, *et al*. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JCO*. 2022;40(25):2901-2912. doi:10.1200/JCO.21.01935
32. Anderson KC, Auclair D, Adam SJ, *et al*. Minimal Residual Disease in Myeloma: Application for Clinical Care and New Drug Registration. *Clin Cancer Res*. 2021;27(19):5195-5212. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1059
33. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, *et al*. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;132(23):2456-2464. doi:10.1182/blood-2018-06-858613
34. de Tute RM, Pawlyn C, Cairns DA, *et al*. Minimal Residual Disease After Autologous Stem-Cell Transplant for Patients With Myeloma: Prognostic Significance and the Impact of Lenalidomide Maintenance and Molecular Risk. *JCO*. 2022;40(25):2889-2900. doi:10.1200/JCO.21.02228
35. Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, *et al*. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood*. 2021;137(1):49-60. doi:10.1182/blood.2020006731
36. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, *et al*. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
37. Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, *et al*. Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Autotransplants for Lymphomas and Plasma Cell Myeloma. *Leuk Res*. 2018;74:130-136. doi:10.1016/j.leukres.2018.07.016
38. Maura F, Weinhold N, Diamond B, *et al*. The mutagenic impact of melphalan in multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35(8):2145-2150. doi:10.1038/s41375-021-01293-3
39. Mouhieddine TH, Sperling AS, Redd R, *et al*. Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant. *Nat Commun*. 2020;11:2996. doi:10.1038/s41467-020-16805-5
40. Moreau P, Attal M, Hulin C, *et al*. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma

(CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.

doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1

41. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, *et al*. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*.

2021;397(10292):2361-2371. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4

42. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, *et al*. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):862-868. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0611

43. Shen F, Shen W. Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma: A Review and Comparison With Daratumumab. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221106564.

doi:10.1177/15330338221106563

44. O'Donnell EK, Mo CC, Nadeem O, *et al*. A Phase II Study of Once Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Isatuximab in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma (The SKylaRk Trial). *Blood*. 2022;140(Supplement 1):7282-7283. doi:10.1182/blood-2022-156328

45. Intergroupe Francophone du Myelome. *Minimal Residual Disease Adapted Strategy: Frontline Therapy for Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years; a Prospective Study*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed January 11, 2023.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04934475>

46. Raje N, Berdeja J, Lin Y, *et al*. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-1737. doi:10.1056/NEJMoa1817226

47. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, *et al*. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJMoa2024850

48. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al*. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *JCO*. 2020;38(8):775-783. doi:10.1200/JCO.19.02657

49. Rendo MJ, Joseph JJ, Phan LM, DeStefano CB. CAR T-Cell Therapy for Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence and Challenges. *Blood Lymphat Cancer*. 2022;12:119-136.

doi:10.2147/BLCTT.S327016

Tables and Figures

Table 1A. Patient characteristics before ASCT			
Variables	Algeria (n=452)	France (n=342)	p-value
Age at ASCT, years, median (range)	54 (29-79), 1MD	60 (30-74)	<0.001†
Male sex, n/N (%)	275/452 (60.8%)	198/341 (58.1%)	0.474*
Stage at diagnosis, n/N (%)			<0.001*
I	5/418 (1.2%)	17/254 (6.7%)	
II	9/418 (2.2%)	10/254 (3.9%)	
III	404/418 (96.7%)	227/254 (89.4%)	
Performans Status at diagnosis, n/N (%)			<0.001*
0	32/417 (7.7%)	90/319 (28.2%)	
1	232/417 (55.6%)	205/319 (64.3%)	
2	87/417 (20.9%)	23/319 (7.2%)	
3	29/417 (7.0%)	1/319 (0.3%)	
4	37/417 (8.9%)	0/319 (0.0%)	
Hypercalcemia, n/N (%)	94/407 (23.1%)	54/297 (18.2%)	0.137*
Renal failure, n/N (%)	59/418 (14.1%)	60/302 (19.9%)	0.051*
Bone involvement, n/N (%)	321/345 (93.0%)	235/300 (78.3%)	<0.001*
MM type, n/N (%)	n=411		0.249*
Heavy and light chain	329/411 (80.0%)	259/342 (75.7%)	
Ig			0.280*
IgA	74/329 (22.5%)	72/259 (27.8%)	
IgA Kappa	48/411 (11.4%)	36/342 (10.5%)	
IgA Lambda	26/411 (6.3%)	34/342 (9.9%)	
IgA unknown	0/411 (0.0%)	2/342 (0.6%)	
IgD	6/329 (1.8%)	5/259 (1.9%)	
IgD Kappa	3/411 (0.7%)	2/342 (0.6%)	
IgD Lambda	2/411 (0.5%)	3/342 (0.9%)	
IgD unknown	1/411 (0.2%)	0/342 (0.0%)	
IgG	248/329 (75.4%)	179/259 (69.1%)	
IgG Kappa	170/411 (41.4%)	123/342 (36.0%)	
IgG Lambda	78/411 (19.0%)	56/342 (16.4%)	
IgM	1/329 (0.3%)	3/259 (1.2%)	
IgM Kappa	0/411 (0.0%)	2/342 (0.6%)	
IgM Lambda	1/411 (0.2%)	1/342 (0.3%)	
Light chain only	81/411 (19.7%)	79/342 (23.1%)	
Non secretory	1/411 (0.2%)	4/342 (1.2%)	
Delay between diagnosis and ASCT, months, median (range) [IQR] ‡	8 (0-81.4) [5.82-11.73]	4.8 (1.8-216.8) [3.98-6.93]	<0.001†
Induction, n/N (%)			
VD	91/418 (21.8%)	103/342 (30.1%)	0.011*
RVD	22/418 (5.3%)	55/342 (16.1%)	<0.001*
VTD	194/418 (46.4%)	185/342 (54.1%)	0.042*
VAD	55/418 (13.2%)	5/342 (1.5%)	<0.001*
VCD	124/418 (29.7%)	23/342 (6.7%)	<0.001*
RD	4/418 (1.0%)	11/342 (3.2%)	0.034*
Revlimid®, n/N (%)	26/452 (5.8%)	71/342 (20.8%)	<0.001*
Number of therapy courses before ASCT, n/N (%)	n=421	n=342	<0.001*
1	321/421 (76.3%)	283/342 (82.8%)	
2	98/421 (23.3%)	50/342 (14.6%)	
>2	2/421 (0.5%)	9/342 (2.6%)	
Disease status before ASCT, n/N (%)			<0.001*
CR	125/452 (27.7%)	58/332 (17.5%)	
PR/VGPR	281/452 (62.2%)	263/332 (79.2%)	
Progression or relapse/stable disease	12/452 (2.7%)	10/332 (3.0%)	
unknown	34/452 (7.5%)	1/332 (0.3%)	

Table 1B. Patient characteristics during and after ASCT			
Variables	Algeria (n=452)	France (n=342)	p-value
Years of ASCT			<0.001*
1997-2007	-	5/342 (1.5%)	
2008-2010	29/452 (6.4%)	61/342 (17.8%)	
2011-2016	210/452 (46.5%)	149/342 (43.6%)	
2017-2020	213/452 (47.1%)	127/342 (37.1%)	
Number of administered CD34+ cells, M/kg, median (range) [IQR] #	3.12 (0-13.62) [2.33-4.5]	2.85 (0.73-14.51) [2.24-3.59]	<0.001†
CD34+ cells	n=376	n=317	0.051*
<2	63/367 (17.2%)	41/317 (12.9%)	
2-3	148/367 (40.3%)	156/317 (49.2%)	
>3	156/367 (42.5%)	120/317 (37.9%)	
Melphalan conditioning	452/452 (100.0%)	325/325 (100.0%)	
Aplasia duration, days, median (range) [IQR] §	9 (4-25) [8-11]	11 (9-76) [11-12]	<0.001†
Status at Day 100	n=451	n=329	<0.001*
CR	302/451 (67.0%)	166/329 (50.5%)	
PR	130/451 (28.8%)	3/329 (0.9%)	
Never in CR	19/451 (4.2%)	143/329 (43.5%)	
Unknown	0/451 (0.0%)	17/329 (5.2%)	
Consolidation	282/443 (63.7%)	182/333 (54.7%)	0.014*
VD	24/443 (5.4%)	40/342 (11.7%)	0.002*
VCD	32/443 (7.2%)	5/342 (1.5%)	<0.001*
VRD	9/443 (2.0%)	37/342 (10.8%)	<0.001*
RD	9/443 (2.0%)	4/342 (1.2%)	0.406*
VTD	211/443 (47.6%)	90/342 (26.3%)	<0.001*
Number of consolidation courses	n=443		<0.001*
0	161/443 (36.3%)	161/342 (47.1%)	
1	0/443 (0.0%)	8/342 (2.3%)	
2	282/443 (63.7%)	170/342 (49.7%)	
≥3	0/443 (0.0%)	3/342 (0.9%)	
Maintenance therapy	432/452 (95.6%)	71/342 (20.8%)	<0.001*
Maintenance treatment			<0.001*
Revlimid®	35/432 (8.1%)	64/71 (90.1%)	
Thalidomide	389/432 (90.1%)	0/71 (0.0%)	
KRD	0/432 (0.0%)	1/71 (1.4%)	
Daratumumab	0/432 (0.0%)	6/71 (8.5%)	
Velcade®	8/432 (1.9%)	0/71 (0.0%)	
Maintenance and/or consolidation	n=443	n=333	<0.001*
None	2/443 (0.5%)	134/333 (40.2%)	
Consolidation alone	11/443 (2.5%)	129/333 (38.7%)	
Maintenance alone	159/443 (35.9%)	17/333 (5.1%)	
Consolidation + maintenance	271/443 (61.2%)	53/333 (15.9%)	
Relapse	150/452 (33.2%)	227/342 (66.4%)	NC
Delay between ASCT and relapse, months, median (range) [IQR]	24.3 (0.43-115.88) [12.83-40.56]	22.5 (0.89-229.13) [13.52-37.4]	0.823†
Follow-up duration, months, median (range) [IQR]	42.9 (0.1-146.27) [25.89-77.53]	46.7 (0.33-287.97) [25.54-77.22]	0.479†
Number of post-ASCT chemotherapy lines			<0.001*
0	307/452 (67.9%)	121/342 (35.4%)	
1	85/452 (18.8%)	79/342 (23.1%)	
2	42/452 (9.3%)	32/342 (9.4%)	
3	13/452 (2.9%)	38/342 (11.1%)	
≥4	5/452 (1.1%)	72/342 (21.1%)	

Table 1. Patient characteristics

Patient characteristics are presented before ASCT (Table 1A) or during and after ASCT (Table 1B). Data are expressed as count (percentage), unless specified otherwise. ASCT indicates autologous stem cell transplantation; CR, complete remission; DARA, daratumumab; IQR, interquartile range; KRD, Carfilzomib Revlimid® Dexamethasone; MM, multiple myeloma; NC, not statistically compared; PR, partial remission; PS, performance status; RD, Revlimid® dexamethasone; RVD, Revlimid® Velcade® dexamethasone; VAD, vincristine adriamycine dexamethasone; VCD, Velcade® cyclophosphamide dexamethasone; VD, Velcade® dexamethasone; VGPR, very good remission. VTD, Velcade® Thalidomide dexamethasone.

* Pearson's chi-square test ; † Mann-Whitney test ; ‡ 3 missing values in the Algeria group, 1 missing value in the France group ; # 4 missing values in the Algeria group, 4 missing values in the France group ; § 13 missing values in the Algeria group, 23 missing values in the France group ; || 302 missing values in the Algeria group, 115 missing values in the France group.

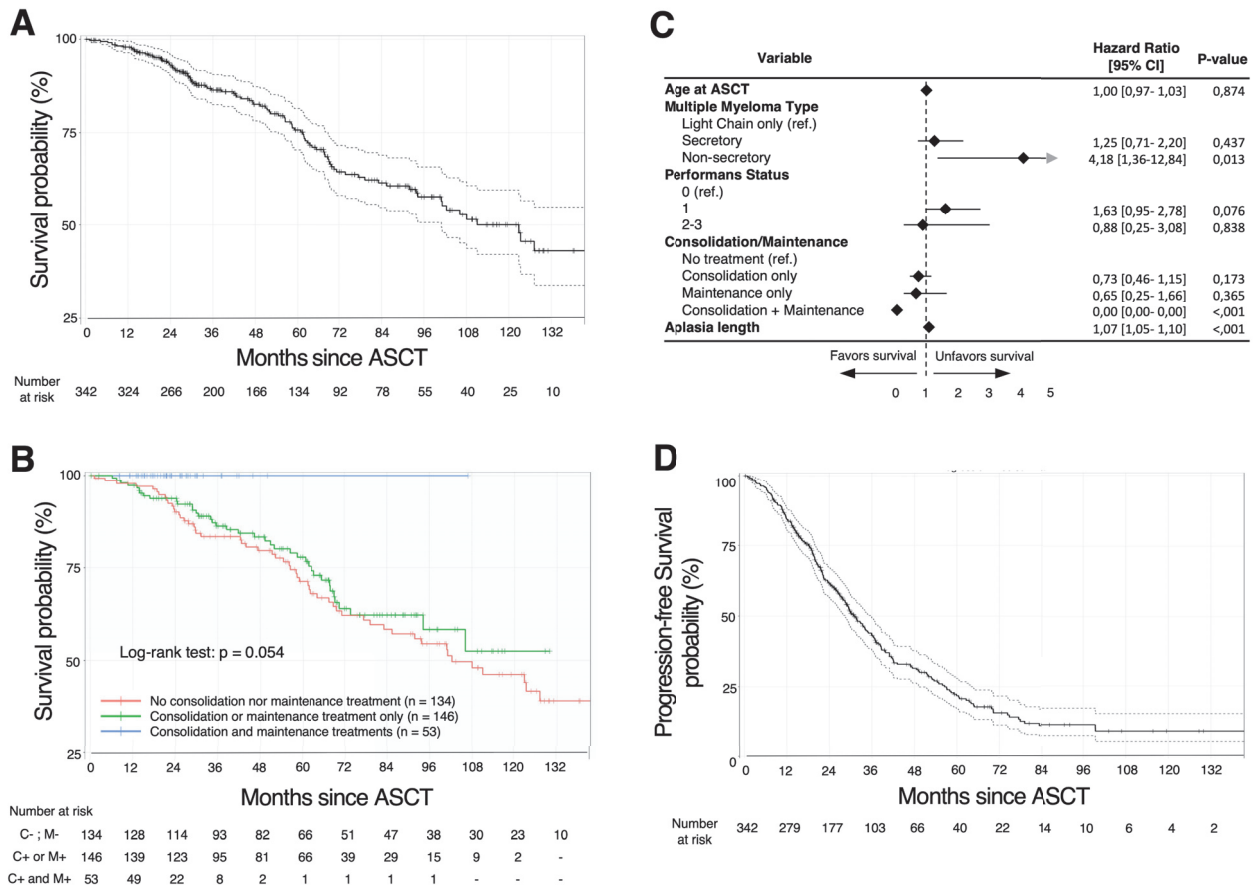


Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Overall Survival and Progression-free Survival (PFS) of the French population

The overall survival in the French cohort is shown in months since ASCT (A).

A: Probabilities of survival (95% CI)

B: Probabilities of survivals according to consolidation (C) and maintenance (M) treatment are shown. The survival did not differ significantly between the 'no consolidation nor maintenance' group and the 'consolidation or maintenance' with a Log-rank test showing a $p = 0.054$. No death was reported in patients receiving both consolidation and maintenance.

C: Hazard ratio plot on multivariate analysis of OS.

D: The PFS in the French cohort is shown in months since diagnosis (A), or since ASCT (B) with probabilities of survival (95% CI).

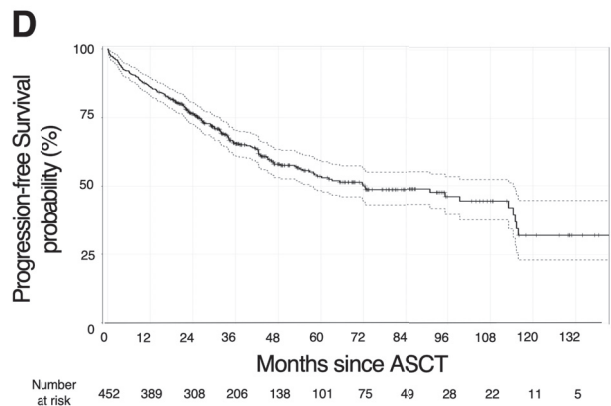
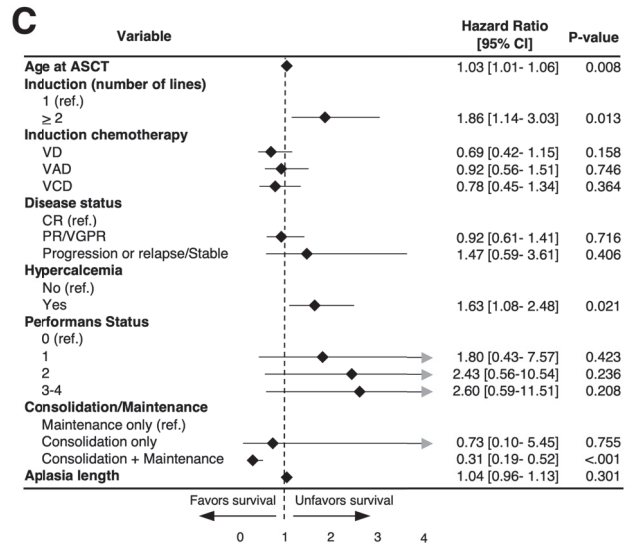
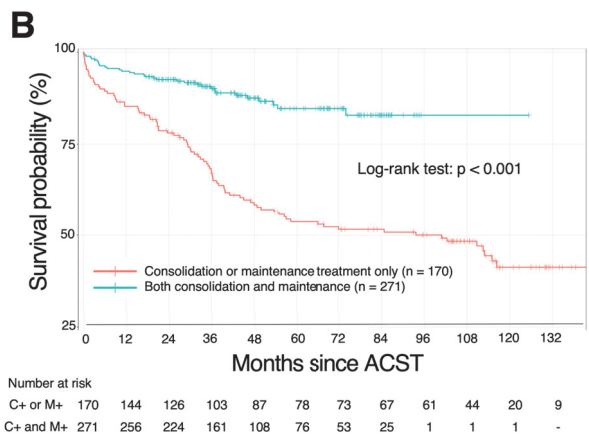
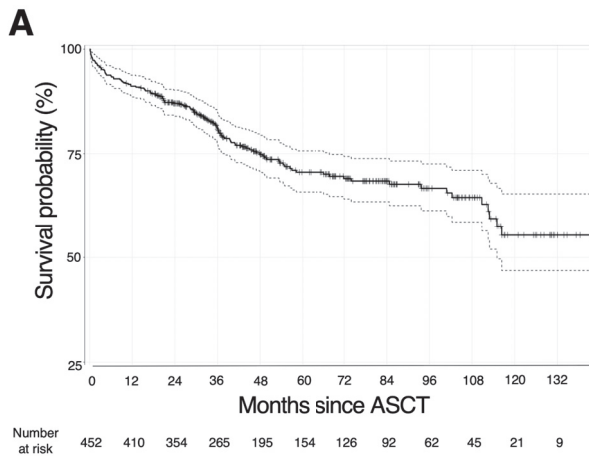


Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Overall Survival and Progression-free Survival (PFS) of the Algerian population

The overall survival in the Algerian cohort is shown in months since ASCT (A).

A : Probabilities of survival are shown (95% CI).

B: Probabilities of survival according to consolidation (C) and maintenance (M) treatment are shown. The survival was significantly better in the 'consolidation and maintenance' group compared to the 'consolidation or maintenance' with a Log-rank test showing a $p < 0.001$.

C: Hazard ratio plot on multivariate analysis of OS.

D: The PFS in the Algerian cohort is shown in months since diagnosis (A), or since ASCT (B). Probabilities of survival are shown (95% CI).

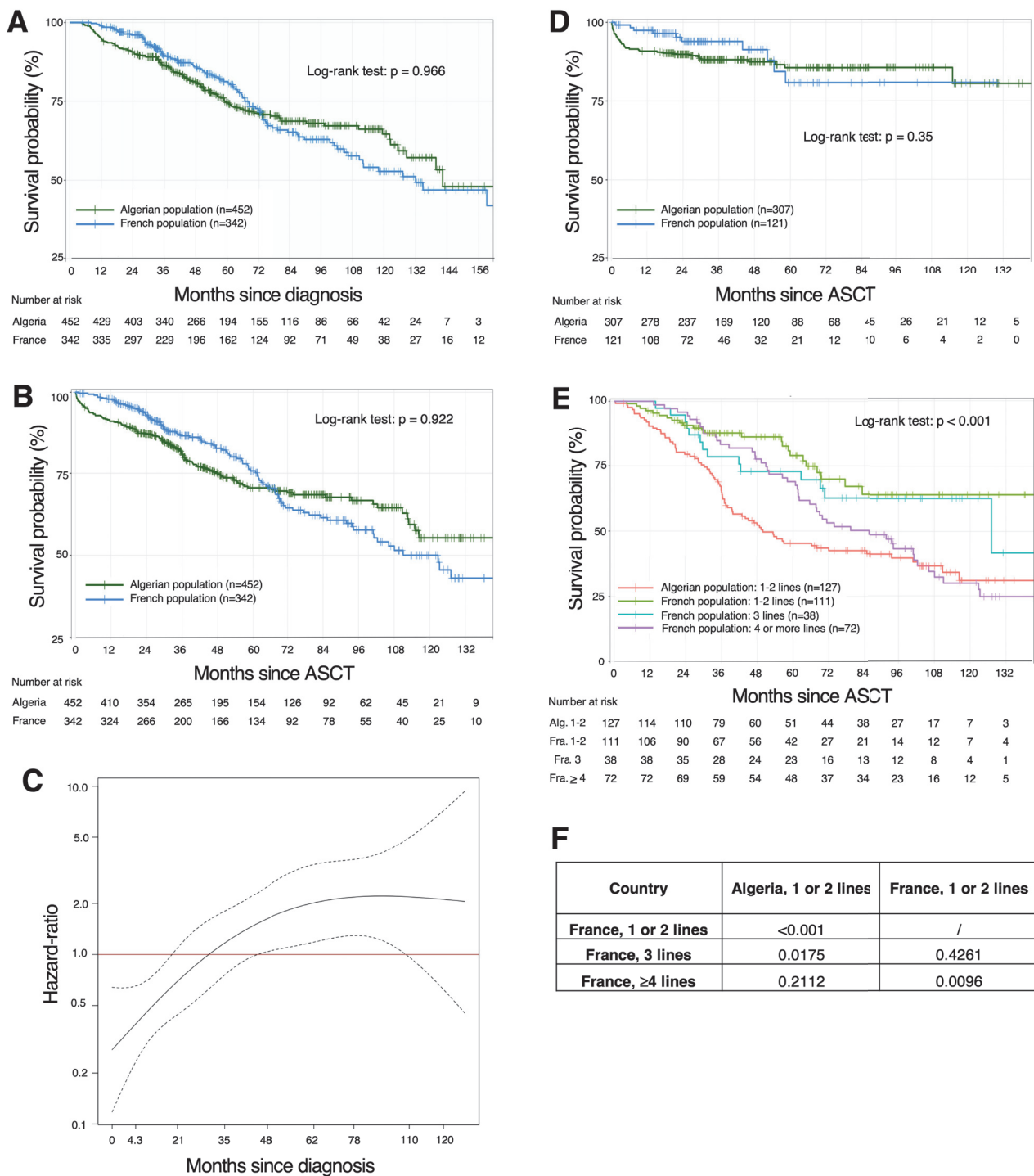


Figure 3. Comparison between France and Algeria

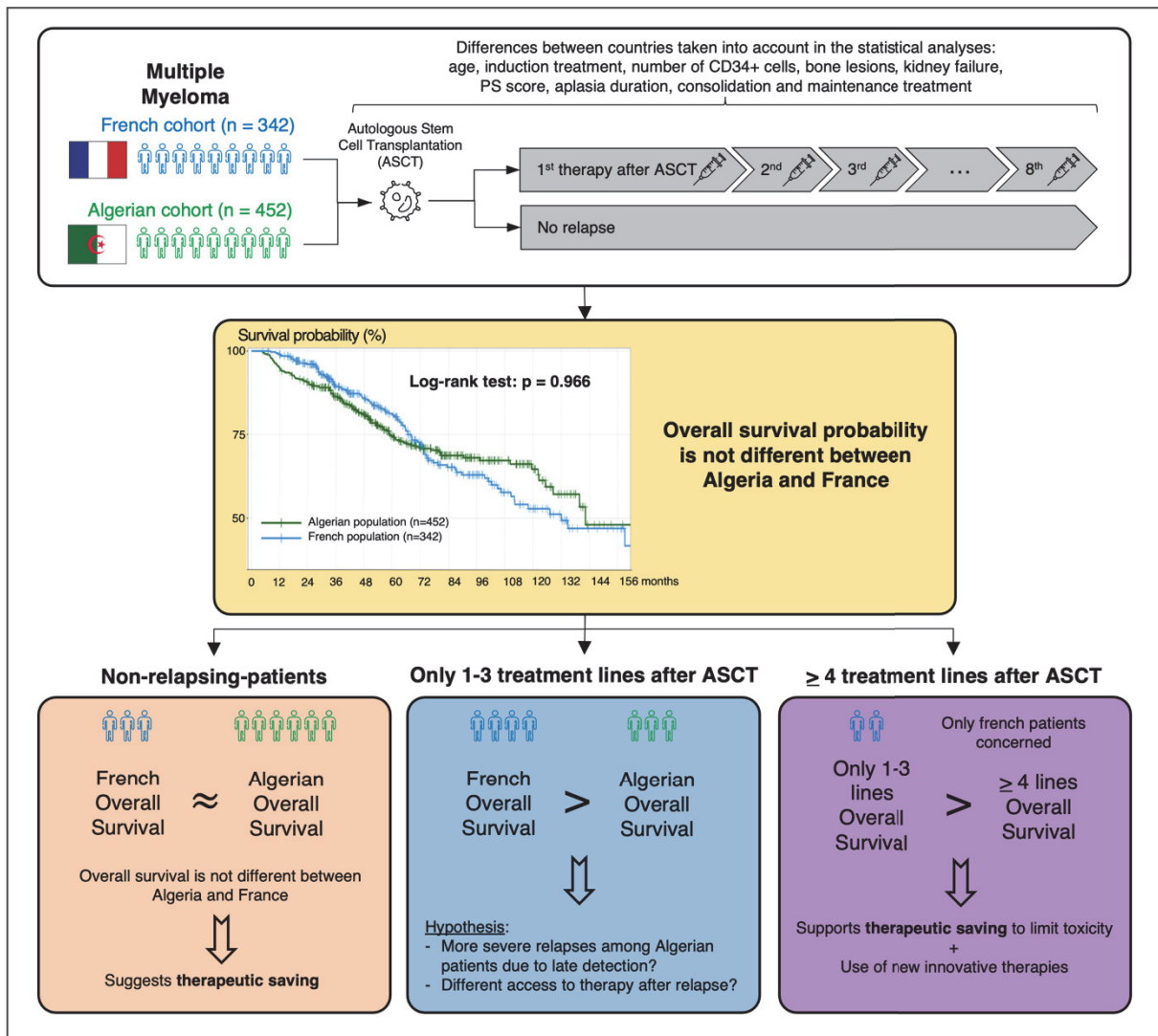
A & B: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival of France and Algeria. The Overall Survival of the French and the Algerian cohort is shown in months since diagnosis (A), or since ASCT (B). The survival did not differ between groups.

C: Time-varying effect on Overall Survival over time in France and Algeria (Schoenfeld graph).

D & E: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival of France and Algeria after adjustment of HR on confounding variables. The Overall Survival since ASCT of French and Algerian patients who did not relapse after ASCT is shown in months (D). The Overall Survival since ASCT of French and Algerian patients is shown according to the number of lines received after ASCT for relapse (E).

F: p-values (Log rank test) corresponding to the survival analyses among patients who relapsed after autologous stem cell transplantation and were administered one or several post-transplantation chemotherapy lines (1 or 2, 3, ≥ 4).

Visual Abstract



V- DISCUSSION

Cette thèse a été possible grâce à un travail collaboratif entre le Centre Léon Berard (France) et l'Établissement Hospitalier et Universitaire d'Oran (Algérie). Il a permis la comparaison de 2 populations de patients français et algériens, atteints de myélome multiple et traités en première ligne par une induction, suivi d'une intensification thérapeutique par Melphalan et d'une autogreffe de CSH.

Les autogreffes ont été réalisées entre 1997 et 2020 en France avec seulement 1.5% des autogreffes faites entre 1997 et 2007. En Algérie, l'étude porte sur les autogreffes réalisées entre 2008 et 2020.

Compte tenu du nombre très important de données manquantes en Algérie et en France à propos des facteurs pronostiques actuels et notamment la cytogénétique, nous n'avons malheureusement pas pu intégrer ces données dans nos analyses.

Nous avons observé les caractéristiques des populations au diagnostic dans les 2 pays, puis pendant la période de la greffe, et enfin le suivi à long terme après autogreffe.

Un des intérêts majeurs de ce travail est l'étude de la survie à long terme et l'analyse de l'impact des différentes lignes de traitement utilisées au cours des rechutes après l'autogreffe de CSH dans les 2 pays.

L'analyse descriptive des deux populations de patients a mis en évidence un certain nombre de différences. Notamment, la population algérienne est plus jeune au diagnostic, sans différence de ratio homme/femme (âge médian 54 ans versus 60 ans en France). Les formes cliniques sont d'emblée plus sévères dans cette population par rapport à la population française et associées à un état général initialement moins bon, ce qui peut faire soulever l'hypothèse d'un impact épidémiologique tel que l'ethnie ou certains facteurs environnementaux.

On peut aussi s'interroger sur un délai de prise en charge plus important en Algérie qui peut être lié à l'inégalité territoriale de répartition des centres experts en Algérie. On note d'ailleurs que le délai diagnostic-greffe est quasiment 2 fois plus long en Algérie qu'en France. Ce point peut néanmoins soulever l'hypothèse d'une différence d'accessibilité aux combinaisons thérapeutiques utilisées avant l'autogreffe. On peut imaginer que l'utilisation de molécules moins performantes ait pu augmenter le nombre de cycles nécessaires pour l'obtention d'une réponse en Algérie.

En ce qui concerne le type de myélome, on ne trouve pas de différence entre les 2 populations.

L'existence de nombreuses différences entre la population française et algérienne a été prise en considération pour rendre possible l'analyse comparative grâce à une analyse statistique intégrant un ajustement sur les facteurs confondants, réalisée par un statisticien.

Nous allons maintenant envisager les différentes phases thérapeutiques de la prise en charge du myélome multiple.

1) Avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Concernant l'induction, les patients algériens ont reçu du VTD (46.4%), VCD (29.7%) ou du VD (21.8%). Les patients français ont reçu également du VTD en majorité (54.1%), du VD (30.1%) et du VRD (16.1%). Compte tenu du recul important de cette étude, la moitié de la population de France et d'Algérie a reçu VTD en induction mais des différences apparaissent au cours du temps avec une utilisation plus importante de VCD en Algérie et de VRD en France. Un certain nombre d'études randomisées ont pu montrer la supériorité du VTD par rapport au VCD et VD et de VRD par rapport à VTD.^{19,20,37}

L'utilisation en Algérie de drogues moins performantes (VCD) pourrait impacter sur le délai entre le diagnostic et l'autogreffe et éventuellement augmenter la morbidité dans cette période d'induction.

Il est à noter que la différence d'accessibilité de certaines molécules entre les 2 pays concerne particulièrement le Revlimid®.

Quant au statut de la maladie avant la greffe, on peut noter un pourcentage plus important de patients en rémission complète (RC) en Algérie par rapport à la France (27.7% versus 17.5%, $p < 0.001$). Cette constatation peut être expliquée par une méthode d'évaluation de la réponse différente entre les 2 pays et l'utilisation en France d'outils plus performants qui ont permis la détection de RC stringente, ce qui va précéder l'utilisation d'un nouveau paramètre biologique représenté par la documentation de la maladie résiduelle. Dans les protocoles actuels, la maladie résiduelle est un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique.

2) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les phases de recrutement de CSH et de prélèvement sont identiques en France et en Algérie. En revanche, en Algérie, les cellules ne sont pas cryoconservées mais utilisées fraîches. Une étude publiée en 2017 par Bekadja *et al.* a montré que l'autogreffe de CSH avec des cellules non cryoconservées est une méthode simple, efficace et que la cryoconservation n'est pas nécessaire notamment dans les pays en voie de développement.³⁸

Le nombre médian de cellules CD34+ injectées est de 3.12×10^6 cellules/kg [2.33-4.5] en Algérie et de 2.85×10^6 cellules/kg [2.24-3.59] en France ($p < 0.01$). Cette différence peut soulever l'hypothèse de la perte de cellules habituelles lors de la décongélation des cellules cryoconservées en France.

Les 2 populations ont reçu une intensification par du Melphalan. Nous n'avons pas pu comparer directement les doses de Melphalan utilisées avant la greffe qui sont majoritairement à 200mg/m² en France et Algérie. En France, nous avons accès à la dose totale en milligrammes et non exprimée par rapport à la surface corporelle du patient ce qui a rendu difficile l'analyse comparative entre les 2 pays.

La durée d'aplasie médiane était de 9 jours [IQR : 8-11 jours] en Algérie contre 11 jours [IQR : 11-12 jours] en France ($p < 0.01$), ce qui peut être en relation avec le nombre total de cellules CD34+ injecté plus important en Algérie.

Quant au statut de la maladie à J100 après CSH, on retrouve de la même façon qu'au moment de l'induction les Algériens ont plus de patients en rémission complète qu'en France (67% versus 50.5%), ce qui soulève la même discussion que précédemment.

3) Phase de la consolidation et de l'entretien

Concernant la consolidation après autogreffe de CSH, 63.7% des patients algériens ont reçu une consolidation alors que 54.7% des patients français en reçoivent une ($p = 0.014$). De même, l'entretien est très peu réalisé chez les patients français dans cette étude rétrospective avec seulement 20.8% de patients concernés versus 95.6% en Algérie. Les patients algériens reçoivent en grande majorité de la thalidomide alors que les français reçoivent en priorité du Revlimid®. Une des hypothèses que nous retenons s'explique par le risque important de neuropathie périphérique grave liée à la thalidomide qui a impacté considérablement la poursuite de son utilisation en France. Le risque de neuropathie dans les 2 pays par la

thalidomide est potentialisé par l'utilisation du Velcade® au moment de l'induction³⁹⁻⁴¹. Malheureusement, nous n'avons pas accès aux données concernant les patients touchés par cet effet indésirable.

La majorité des patients ayant reçu un entretien en France sont les patients les plus récemment autogreffés et pour lesquels le Revlimid® était alors disponible. On rappelle que l'autorisation de mise sur le marché date de 2017 en France.

L'absence de traitement d'entretien en France, en comparaison avec l'Algérie peut donc être expliqué par l'abandon de la thalidomide et l'introduction plus tardive du Revlimid® du fait de l'attente de l'AMM et du remboursement de cette molécule et par la crainte dans les premières années d'utilisation de cette molécule d'induire des cancers ou myélodysplasies au cours des traitements de Revlimid® à long-terme^{26,27,42-44}.

4) Analyse de la survie

Dans un premier temps, nous avons étudié de façon séparée les populations françaises et algériennes.

En France, les facteurs ayant un impact statistiquement significatif positif sur la survie sont une durée d'aplasie plus courte et l'association d'une consolidation et d'un entretien. On note que 40.5% des patients français qui ne rechutent pas ont reçu un entretien contre seulement 10.5% chez les patients qui rechutent. Cette observation corrobore les données des études de la littérature montrant l'impact positif de l'entretien sur la survie. Pour autant, après prise en charge des facteurs confondants dans notre analyse statistique, nous avons constaté que l'entretien seul (sans consolidation) n'améliore pas significativement la survie.

En Algérie, les facteurs qui influencent significativement de façon négative la survie sont l'âge à l'autogreffe, le nombre de ligne d'induction et l'hypercalcémie.

L'association consolidation + entretien, comme en France, a un impact significativement positif sur la survie.

Nous avons réalisé grâce à une analyse statistique, une comparaison entre les 2 pays.

Cette étude a mis en évidence que la survie globale des 2 populations n'était pas différente et ce, malgré les différences de populations et d'inégalité d'accès aux traitements. Les courbes de survie globale se croisent entre 60 et 72 mois après l'autogreffe. Nous avons donc décidé de générer une illustration de la variation des hazard ratio au cours du temps. Cette analyse a permis de distinguer 3 périodes différentes :

- De 0-12 mois après l'autogreffe, la France a une survie meilleure ;
- De 12-48 mois après l'autogreffe, la survie est similaire entre les 2 pays ;
- Au-delà de 48 mois après l'autogreffe, la survie devient meilleure en Algérie uniquement en analyse univariée. Cependant, elle est similaire dans les 2 pays en analyse multivariée.

Nos hypothèses sont que la prise en charge proche de l'autogreffe semble meilleure en France avec possiblement une gestion plus performante des complications rencontrées lors de l'aplasie et un recours plus facile à des antibiotiques et antifongiques très performants. Cette observation donne des arguments pour augmenter les moyens nécessaires à la gestion de l'aplasie et surtout l'accessibilité à des molécules antifongiques, antibactériennes et antivirales performantes avec parallèlement un développement de la prophylaxie.

Néanmoins, la survie médiane n'est pas atteinte en Algérie et elle est de 120 mois en France, ce qui peut soulever un certain nombre de réflexions.

Etude de la survie des patients qui n'ont pas rechuté après l'autogreffe de CSH

Pour améliorer notre évaluation, nous avons donc décidé de nous intéresser à la comparaison des patients n'ayant pas rechuté et donc n'ayant pas reçu de traitement après l'autogreffe. Une observation majeure de cette étude est que la population de patients qui ne reçoit aucun traitement après l'autogreffe de CSH représente 2/3 des patients algériens pour seulement 1/3 des patients français. Pour expliquer cette différence majeure, nous avons émis l'hypothèse que la rémission complète était probablement surestimée en Algérie et que le taux de rechute était sous-estimé. En effet, il semble que le diagnostic de rechute se focalise le plus souvent sur les paramètres cliniques en Algérie, alors qu'en France, on se base plutôt sur l'évaluation des critères biologiques.

Pour autant, malgré cette différence majeure, et malgré le fait que la population algérienne présente au diagnostic des formes plus graves, la survie globale de ces patients n'est pas différente entre les 2 pays. Cela soulève l'intéressante hypothèse de l'épargne thérapeutique en Algérie avec une survie à long terme non modifiée. Cela soulève également des questions éthiques : jusqu'à quelle limite peut-on laisser une maladie perceptible non traitée ? De plus, de nombreuses études ont montré l'intérêt d'une thérapeutique active sur la PFS mais pour l'instant sans avantage sur la survie globale.

L'épargne thérapeutique a un intérêt par ailleurs en termes de qualité de vie pour le patient, de toxicité et de coût de santé. Il serait d'ailleurs très intéressant d'effectuer de nouvelles études centrées sur l'utilisation de traitements discontinus.

Une autre explication de la similitude de survie entre les 2 pays malgré la présence de formes plus graves en Algérie peut également être en rapport avec la plus grande fréquence de réalisation en Algérie de l'association d'une consolidation et d'un traitement d'entretien. En effet, le traitement d'entretien et en l'occurrence l'utilisation majoritaire de thalidomide en Algérie a un impact significativement positif sur la survie en comparaison à l'absence de traitement d'entretien.

Survie chez les patients ayant présenté une ou plusieurs rechutes après l'autogreffe de CSH

Si on s'intéresse dans un second temps aux patients ayant rechuté après l'autogreffe de CSH dans chaque pays et donc ayant reçu des lignes de traitement après l'autogreffe, on remarque que l'une des différences majeures concerne le nombre de lignes que les patients ont reçu. En Algérie, la grande majorité des patients ont reçu une ou 2 lignes de traitement après l'autogreffe pour rechute, du fait de l'absence d'accessibilité à d'autres combinaisons, alors qu'en France, les patients reçoivent jusqu'à 8 lignes de traitements après l'autogreffe.

Nous avons constaté que la survie était meilleure chez les patients français jusqu'à la 3ème ligne de traitement après autogreffe en cas de rechute, mais que cet avantage disparaissait au-delà de la 4^{ème} ligne. Plusieurs points de discussion apparaissent intéressants.

Tout d'abord, les patients algériens ayant rechuté sont diagnostiqués surtout sur des critères cliniques et donc moins précocement que les Français. Ils sont donc potentiellement plus graves, pouvant expliquer ainsi une moins bonne survie. De même, l'accessibilité aux molécules est différente entre la France et l'Algérie avec notamment en France un accès aux anticorps monoclonaux dès la 2 ou 3ème ligne de traitement (anti CD38 Daratumumab) non accessible en Algérie et qui pourrait expliquer la différence de survie. L'association de cet anticorps à d'autres molécules a bien montré dans de nombreuses études une influence positive sur la survie.^{21,22,45}

En revanche, après 4 lignes de traitement après l'autogreffe, la survie des patients français redevient identique à celle des patients algériens ayant reçu 1 ou 2 lignes de traitement, et donc moins bonne qu'avec 1 à 3 lignes reçues après autogreffe en France.

L'hypothèse d'une sélection de clones résistants en France en relation avec l'utilisation de nombreuses lignes de traitement, de même que le cumul de toxicité des différentes molécules utilisées pourrait expliquer cette constatation.

Les innovations thérapeutiques telles que les anticorps bi spécifique et les CAR-T cells auraient toute leur place dès la 4^{ème} ligne de traitement après l'autogreffe et devrait permettre là aussi une épargne thérapeutique à plus long terme, compte tenu de la performance de la réponse et de sa pérennité dans le temps.

Nous n'avons pas envisagé dans l'article l'étude des types des lignes de traitement et de leur impact. On peut néanmoins montrer de façon grossière qu'il existe une différence majeure entre les 2 pays.

En Algérie, en cas de première rechute, environ 33% des patients reçoivent du VTD, 20% du VCD, 17.3% du RD et 8% d'entre eux reçoivent du VRD.

En 2^{ème} traitement après rechute, 18 patients ont reçu RD, 10 ont reçu VTD, 9 VCD et 7 VRD. Aucun patient n'a reçu d'immunothérapie comme le Daratumumab par exemple, ni même les inhibiteurs de seconde génération du protéasome comme l'Ixazomib et le Carfilzomib.

En France, en cas de rechute, 48% ont reçu du RD en 1^{er} traitement après rechute, 12.7% ont reçu DRD (Daratumumab Revlimid® dexaméthasone), 7% ont reçu IRD (Ixazomib Revlimid® dexaméthasone), 6.6% ont reçu VRD et 4% du KRD (Carfilzomib Revlimid® dexaméthasone).

5) Analyse de la survie sans progression (PFS)

Compte tenu de la différence d'évaluation de la rémission, il ne nous a pas semblé possible de faire une étude comparative de la PFS entre la France et l'Algérie. Néanmoins, on peut envisager l'étude de la PFS dans chaque pays individuellement.

En France, la médiane de survie sans progression était de 39.35 mois [95%CI: 36.25-43.37] depuis le diagnostic et 31.07 [28.42-35.91] mois depuis l'autogreffe de CSH. En analyse multivariée, le seul paramètre influençant positivement et significativement la PFS était l'entretien (HR 0.47 [95% CI: 0.23-0.97], p=0.04). Ce résultat est moins bon que celui observé dans l'étude de l'IFM 2019 publiée par Attal *et al.*¹⁷ qui était de 50 mois. Cette différence peut être expliquée par le fait d'avoir utilisé dans cette étude en induction RVD exclusivement suivie systématiquement d'une consolidation et d'une maintenance après l'autogreffe de CSH.

En Algérie, la médiane de survie sans progression était de 84.7 mois [95%CI: 64.69-118.63] depuis le diagnostic et de 72.44 mois [57.92-114.46] depuis l'autogreffe, en relation avec les différences de définition de la rechute que nous avons déjà abordé précédemment.

En somme, notre étude est la première qui a comparé 2 populations de patients atteints de myélome multiple avec chimiothérapie intensive suivi d'une autogreffe de CSH dans 2 pays différents avec des moyens différents et une accessibilité aux thérapeutiques différente. Pour

autant, la survie globale n'est pas différente. Ce travail a l'intérêt d'avoir étudié la survie à long terme des patients après autogreffe. Il soulève l'hypothèse de l'épargne thérapeutique mais aussi de potentielles conséquences négatives d'une accumulation de lignes de traitement, avec les risques que cela peut engendrer à long-terme (toxicité, sélection de clones etc...).

Notre étude présente néanmoins un certain nombre de limites dominées par son caractère rétrospectif et l'utilisation des classifications anciennes sans prise en compte des facteurs pronostiques reconnus actuellement, tel que la cytogénétique. Dans un futur proche, la documentation de la maladie résiduelle va devenir prioritaire en termes de stratégie avec la cytométrie en flux, et l'utilisation du séquençage génomique de nouvelle génération.

Les innovations thérapeutiques actuelles tant sur le plan diagnostique que thérapeutique (avec notamment les CAR-T cells et les anticorps bi spécifiques) vont probablement encore bouleverser la prise en charge du myélome. Néanmoins, nous devons souligner que tous les pays n'auront pas accès à ces innovations et que ce type d'étude rétrospective garde donc toute son importance. Elle devrait permettre une amélioration des moyens et de l'accessibilité aux innovations et de ce fait, diminuer l'inégalité de chance entre différents pays.

En perspective, et dans la continuité de ce travail, il nous paraît intéressant d'envisager 2 autres publications centrées sur chaque pays avec plus de détails descriptifs pour chaque pays et des données plus structurées concernant l'impact des types de traitements utilisés après les rechutes sur la survie et la survie sans progression. De plus, il nous paraît possible d'envisager en France une étude médico-économique avec néanmoins la limite liée au caractère rétrospectif de l'étude.

IV- CONCLUSIONS DE THESE



Nom, prénom du candidat : MARTIN Emilie

CONCLUSIONS

Le myélome multiple est une maladie hématologique maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire anormale monoclonale au niveau de la moelle osseuse sécrétant une immunoglobuline, capable de causer des lésions osseuses, rénales, une anémie et une hypercalcémie (critères de CRAB). Cette maladie est très souvent diagnostiquée chez le sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de 69 ans. La prévalence est de 580 000 personnes touchées dans le monde chaque année avec environ 100 000 décès par an. Le traitement standard pour les patients éligibles repose sur une induction par une « triplette » associant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur (imid) et la dexaméthasone, suivie d'une intensification par haute dose de Melphalan et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec consolidation après autogreffe identique à l'induction et maintenance par un imid.

Ce travail de thèse porte sur l'étude de 2 bases de données de patients traités pour un myélome multiple en 1^{ère} ligne avec autogreffe de CSH dans un centre à Lyon (France) et à Oran (Algérie) avec 342 et 452 patients respectivement. Concernant la base française, une partie du travail de thèse a consisté à compléter la base de données à partir des dossiers de patients. Le but de cette étude était de comparer la survie à long-terme de patients atteints de myélome multiple et traités en 1^{ère} ligne avec une autogreffe de CSH dans 2 pays qui ont des moyens différents et d'évaluer les conséquences potentielles d'une iniquité au niveau de l'accès aux dernières thérapies innovantes et aux modalités de détection précoce de la rechute. Nous n'avons pas comparé la survie sans progression complétée par un très différent d'appréhender la réponse au traitement.

Les 2 populations française et algérienne ont montré plusieurs différences significatives d'un point de vue descriptif comme l'âge au diagnostic, le type d'induction, le nombre de cellules CD34+, le stade selon la classification de Durie et Salmon, le score Performans Status, la durée d'aplasie et le fait d'avoir une consolidation et/ou une maintenance. Les facteurs confondants ont été pris en compte dans l'analyse statistique pour pouvoir comparer les 2 pays.

Les résultats de notre étude ont montré que la survie globale entre la France et l'Algérie n'est pas significativement différente malgré une inégalité d'accès aux thérapies.

Faculté de Médecine Lyon Est
http://www.univ-lyon1.fr/etudiant/theses/3E/03/76977/2016/

ACCOMPAGNER
CRÉER
PARTAGER



La survie médiane globale est de 122.8 mois en France et non atteinte en Algérie.

Les patients algériens sont plus jeunes et présentent des formes plus sévères de myélome. Ils reçoivent également beaucoup plus de traitements de consolidation et de maintenance que les Français compte tenu de la non-accessibilité en France du Revlimid® lors de l'étude et de la non-utilisation de la thalidomide du fait de sa toxicité trop importante. Cela pourrait être une des explications de la constatation d'une survie similaire entre les 2 pays malgré l'existence de formes plus sévères en Algérie.

De plus, une des grandes différences entre les 2 populations est le nombre de lignes de traitement après l'autogreffe de CSH au moment des rechutes.

Pour les patients ne recevant aucune ligne de chimiothérapie après l'autogreffe et qui n'ont donc pas rechuté, la survie globale ne diffère pas entre les 2 pays. Étonnamment, cela concernait 2/3 des patients algériens et seulement 1/3 des patients français. Pour explorer cette différence importante entre les 2 pays, nous avons analysé les différences concernant les critères de réponse avec utilisation en France de paramètres biochimiques comme l'immunofixation et le dosage des chaînes légères, qui sont rarement utilisés en Algérie. En Algérie, les critères cliniques étaient souvent utilisés pour identifier une rechute. Considérant les critères plus stringents en France pour définir la rechute, nous faisons l'hypothèse que le taux de rémission complète en Algérie est surestimé, et le taux de rechute en Algérie probablement sous-estimé. Cela soulève l'hypothèse d'une possible épargne thérapeutique pendant quelques années en Algérie. Concernant les patients qui ont rechuté après l'autogreffe de CSH, en France, 227 patients (66.4%) ont présenté au moins une rechute dont 97% ont été traités : 79 patients ont reçu une ligne de chimiothérapie (23.1%), 32 patients ont reçu deux lignes (9.36%), 38 patients ont reçu trois lignes (11.1%) et 72 patients ont reçu quatre lignes ou plus (21%). Certains patients ont reçu jusqu'à huit lignes de traitements.

En Algérie, seulement 150 patients ont rechuté (33.2%) dont 97% ont été traités : 85 patients (18.8%) ont reçu une ligne de chimiothérapie, 42 ont reçu deux lignes (9.3%), 13 ont reçu trois lignes (2.9%) et 5 patients quatre lignes ou plus (1.1%).

Pour les patients recevant 1 à 2 lignes de chimiothérapie après rechute, la médiane de survie est significativement meilleure en France qu'en Algérie ($p < 0.001$). La survie médiane est non atteinte en France et de 49.87 mois en Algérie. Ces résultats suggèrent que les Algériens présentent des formes plus sévères avec un plus mauvais pronostic ou un accès à des drogues moins performantes pour traiter les rechutes. La médiane de survie globale des Français qui reçoivent 2 lignes est identique à celle de ceux qui



reçoivent 3 lignes. Lorsqu'on compare la survie des patients français recevant 1, 2 ou 3 lignes, et les patients algériens recevant 1 ou 2 lignes, la survie est significativement meilleure en France.

En revanche, en France, à partir de 4 lignes de chimiothérapie après la rechute, la survie est significativement moins bonne que les Français recevant 1 à 3 lignes, et elle rejoint la survie algérienne, ce qui donne un argument supplémentaire pour l'épargne thérapeutique. Nous perdons notre « avance » à partir de la 4^{ème} ligne qui semble devenir délétère pour les patients. Nos hypothèses sont la sélection de clones chimiorésistants avec le temps et/ou la toxicité liée à la chimiothérapie.

Cette thèse soulève une discussion éthique importante avec une frontière difficile à trouver entre surtraiter, s'abstenir sur le plan thérapeutique au-delà d'un certain nombre de lignes de traitement ou accéder à des thérapies très innovantes tels que les anticorps bispécifiques ou les CAR-T cells.

Notre étude a ainsi mis en évidence une inégalité d'accès aux traitements et d'outils pour la détection précoce de la rechute entre la France et l'Algérie.

Nous pensons que l'Algérie devrait essayer d'améliorer la prise en charge des patients, pendant la phase d'induction et la greffe. En France, il serait intéressant d'avoir une vraie réflexion sur les stratégies thérapeutiques après la troisième ligne de traitement après rechute.

Cette étude soulève d'autre part plusieurs questions stratégiques concernant les décisions thérapeutiques dans le traitement du myélome incluant la greffe de CSH.

Néanmoins, un point très important concerne la similitude de la survie à long-terme malgré l'inégalité d'accès thérapeutique entre les deux pays.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Charles Dumontet

GROUPEMENT HOSPITALIER SUD
CENTRE HOSPITALIER LYON SUD
69495 PIERRE BENITE Cedex
Service d'Hématologie
Pr C. DUMONTET
Pavillon Marcel BERARD 1G



Vu :
Pour le Président de l'Université,
et Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

17 JAN. 2023

V- BIBLIOGRAPHIE

1. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, *et al.* Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464-477. doi:10.1001/jama.2022.0003
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. Haute Autorité de Santé. Guide - affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Myélome multiple. Published online 2010.
4. Société française d'Hématologie. Myélome multiple. In: *Hématologie, 4ème Édition*. Elsevier Masson; :137-149.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
6. Karlin L. Myélome multiple. *La revue du praticien*. (32(995);111-5).
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
8. Georgakopoulou R, Fiste O, Sergentanis TN, *et al.* Occupational Exposure and Multiple Myeloma Risk: An Updated Review of Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2021;10(18):4179. doi:10.3390/jcm10184179
9. Dumontet C, Demangel D, Galia P, *et al.* Clinical characteristics and outcome of 318 families with familial monoclonal gammopathy: A multicenter Intergroupe Francophone du Myélome study. *American Journal of Hematology*. 2023;98(2):264-271. doi:10.1002/ajh.26785
10. Group TIMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*. 2003;121(5):749-757. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
11. Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J, Daniel A, Facon T. Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 2019;48(7, Part 1):825-831. doi:10.1016/j.lpm.2019.07.023
12. Harding SJ, Mead GP, Bradwell AR, Berard AM. Serum free light chain immunoassay as an adjunct to serum protein electrophoresis and immunofixation electrophoresis in the detection of multiple myeloma and other B-cell malignancies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009;47(3):302-304. doi:10.1515/CCLM.2009.084

13. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from IMWG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(26):2863. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014
16. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, *et al.* A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
17. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750
18. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, *et al.* Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
19. Moreau P, Hulin C, Macro M, *et al.* VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127(21):2569-2574. doi:10.1182/blood-2016-01-693580
20. Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, *et al.* Integrated Analysis of Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2019;19(10):e1-e2. doi:10.1016/j.clml.2019.09.002
21. Moreau P, Attal M, Hulin C, *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
22. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
23. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, *et al.* Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *JCO.* 2019;37(15_suppl):8002-8002. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002

24. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, *et al.* Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
25. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, *et al.* Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *JCO*. 2020;38(18_suppl):LBA3-LBA3. doi:10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA3
26. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, *et al.* Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
27. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, *et al.* Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
28. Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L, *et al.* Double Vs Single Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up (10-Years) Analysis of Randomized Phase 3 Studies. *Blood*. 2018;132:124. doi:10.1182/blood-2018-99-112899
29. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, *et al.* Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(11):2134-2142. doi:10.1016/j.bbmt.2019.07.004
30. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
31. Paiva B, Puig N, Cedena MT, *et al.* Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *JCO*. 2020;38(8):784-792. doi:10.1200/JCO.19.01231
32. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, *et al.* Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-3079. doi:10.1182/blood-2014-01-550020
33. Intergroupe Francophone du Myelome. *Minimal Residual Disease Adapted Strategy: Frontline Therapy for Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years; a Prospective Study*. clinicaltrials.gov; 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04934475>

34. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, *et al.* B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2048-2060. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2422
35. Rendo MJ, Joseph JJ, Phan LM, DeStefano CB. CAR T-Cell Therapy for Patients with Multiple Myeloma: Current Evidence and Challenges. *Blood Lymphat Cancer.* 2022;12:119-136. doi:10.2147/BLCTT.S327016
36. Frerichs KA, Broekmans MEC, Marin Soto JA, *et al.* Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA×CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2203-2215. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2299
37. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, *et al.* Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-5758; quiz 5982. doi:10.1182/blood-2011-05-355081
38. Bekadja MA, Brahim M, Osmani S, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2017;10(4):311-314. doi:10.1016/j.hemonc.2017.05.019
39. Feyler S, Rawstron A, Jackson G, Snowden JA, Cocks K, Johnson RJ. Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. *Br J Haematol.* 2007;139(3):429-433. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06817.x
40. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, *et al.* Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2005;74(3):212-216. doi:10.1111/j.1600-0609.2004.00382.x
41. Banach M, Jurczyszyn A, Skotnicki A. [Thalidomide induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients]. *Przegl Lek.* 2015;72(11):629-635.
42. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, *et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1759-1769. doi:10.1056/NEJMoa1112704
43. Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, *et al.* Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer J.* 2016;6(12):e506. doi:10.1038/bcj.2016.114
44. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, *et al.* Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):333-342. doi:10.1016/S1470-2045(13)70609-0

45. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, *et al.* Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JCO*. 2022;40(25):2901-2912. doi:10.1200/JCO.21.01935

Emilie MARTIN - Impact des différentes stratégies thérapeutiques sur la survie à long terme après intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le myélome multiple. Étude en vie réelle en Algérie et en France.

Le myélome multiple (MM) est une maladie hématologique caractérisée par la présence d'une prolifération anormale de plasmocytes dans la moelle osseuse avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale.

Notre étude a porté sur deux groupes de patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués qui ont reçu un traitement de première ligne consistant en une induction, suivie d'une intensification thérapeutique avec melphalan et autogreffe de CSH (ASCT), avec ou sans consolidation et traitement d'entretien après la greffe, traités à Lyon (France) et à Oran (Algérie). L'étude a inclus 342 patients français, autogreffés au Centre Léon Bérard de Lyon et 452 patients algériens, autogreffés au sein de l'Etablissement Hospitalier et Universitaire d'Oran.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie globale à long terme après autogreffe de CSH dans ces 2 pays et d'évaluer les conséquences potentielles d'un accès non identique au même arsenal thérapeutique et aux mêmes moyens de détection précoce de la rechute.

Malgré des différences importantes entre les 2 pays, prises en compte dans notre analyse statistique, nous avons montré une survie globale (OS) similaire pour la population globale dans les 2 pays et pour les patients n'ayant pas rechuté après autogreffe de CSH et n'ayant donc reçu aucune chimiothérapie après l'autogreffe de CSH. De manière surprenante, ces derniers patients concernaient 2/3 des patients algériens et seulement 1/3 des patients français, ce qui s'explique par des différences quant à la définition de la rechute et qui conduit potentiellement à une sous-estimation potentielle de la rechute en Algérie, soulevant l'hypothèse d'une épargne thérapeutique. Les résultats de notre étude ont montré une meilleure survie globale en France à l'initiation du programme ainsi que pour les patients en rechute recevant jusqu'à 3 lignes de traitement après ASCT. En effet, nous avons montré une meilleure survie globale chez les patients français recevant jusqu'à 3 lignes de traitement après autogreffe de CSH. Après 4 lignes ou plus, la survie globale était significativement plus mauvaise et similaire à celle des patients algériens en rechute et traités par 1 ou 2 lignes de traitement.

How can different therapeutic strategies impact on outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation in Myeloma?

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by abnormal clonal plasma cell proliferation in the bone marrow secreting a monoclonal component. Our study involved two groups of newly diagnosed MM patients who received first line treatment consisting of double or triple induction, autologous stem cell transplantation (ASCT), with or without consolidation and maintenance treated in Lyon (France) and in Oran (Algeria). The principal aim of this study was to evaluate the long-term outcome after ASCT in these 2 countries and to evaluate the potential consequences of non-identical access to the same therapeutic arsenal and means of early detection of relapse. Despite important differences between the 2 countries taken into account in our statistical analysis, we showed similar Overall Survival (OS) for the overall population and for patients who did not relapse after ASCT and did not receive any chemotherapy after ASCT. Surprisingly, these latter patients concerned 2/3 of Algerian patients and only 1/3 of French patients, explained by differences concerning definition of relapse and leading to a potential underestimation in Algeria, raising the interesting idea of therapeutic saving. Although, we showed better OS in France at initiation of the program as well as for relapsing patients receiving up to 3 lines of treatment after ASCT. Indeed, we showed a better OS in the French patients until 3 lines of treatment after ASCT. After 4 lines or more, OS was significantly worse and similar to OS of relapsing Algerian patients, suggesting to perform new strategies of treatment after 3 lines.

MOTS CLES : Myélome Multiple, Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Survie

JURY

Président : Monsieur le Professeur Charles DUMONTET
Membres : Monsieur le Professeur Cyrille CONFAVREUX
Monsieur le Professeur Thierry FACON
Madame le Professeur Mauricette MICHALLET
Monsieur le Docteur Philippe REY
Membre invité : Monsieur le Professeur Mohamed Amine BEKADJA

DATE DE LA SOUTENANCE : le mercredi 08 mars 2023

ADRESSE DE L'AUTEUR : 4 bis rue Saint Nestor, 69008 Lyon ; emilie3.martin@gmail.com
