

MPE – Congrès international – Lisbonne -2026

Maladie résiduelle minimale (MRD) dans le myélome multiple et l'amyloïdose AL

Intervenants :

Dr Noemi Puig, responsable de l'unité du myélome et des essais cliniques au département d'hématologie
Professeur de médecine à l'Université de Salamanque.

Monica Racoviță, responsable de l'accès et des politiques du MPE.

Lors de cette séance plénière, l'importance de la maladie résiduelle minimale (MRD) dans le myélome multiple et les troubles associés tels que l'amyloïdose a été discutée en détail. La MRD fait référence au très faible nombre de cellules résiduelles de la maladie qui peuvent encore être présentes après traitement, même lorsque tous les tests classiques montrent que la maladie est « en rémission complète ». L'expert présent a expliqué quelles techniques sont disponibles aujourd'hui pour détecter la MRD, ce que la négativité de la MRD signifie pour la perspective du patient et comment cette mesure prend de plus en plus d'importance dans les études et dans la pratique quotidienne.

La séance présentait la MRD comme un outil permettant de mesurer la réponse au traitement beaucoup plus précisément, de mieux prédire la progression de la maladie, et de mieux adapter potentiellement les thérapies à l'avenir. Il a été souligné que la MRD ajoute une couche supplémentaire d'informations en plus des tests sanguins et de moelle osseuse existants, mais qu'elle ne remplace jamais l'évaluation clinique ni la conversation avec le médecin traitant.

1.Qu'est-ce que la maladie résiduelle minimale (MRD) ?

MRD signifie littéralement : la maladie résiduelle minimale qui reste présente après traitement, souvent si limitée qu'elle ne peut plus être observée avec des tests classiques. Le myélome multiple implique un très faible nombre de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse (ou parfois en dehors de la moelle osseuse), par exemple moins d'une cellule myéломatique sur 100 000 à 1 000 000 de cellules normales.

Traditionnellement, la réponse au traitement est évaluée par des analyses sanguines et urinaires (comme le spectre protéique et l'immunofixation), un examen de la moelle osseuse et des examens d'imagerie. Ces tests peuvent montrer une « rémission complète », mais cela ne signifie pas que toutes les cellules cancéreuses ont disparu ; Des tests MRD ont été développés pour détecter cette fraction restante avec des techniques beaucoup plus sensibles.

La négativité de la MRD signifie que les méthodes très sensibles ne trouvent plus les cellules pathologiques en dessous d'une limite de susceptibilité prédéterminée, par exemple moins de 1 cellule sur 100 000 ou 1 sur 1 000 000. Il est important de noter qu'un résultat même négatif à la MRD ne garantit pas une guérison, mais il va de pair avec des perspectives nettement meilleures que chez les patients où la MRD est encore détectable.

2.Pourquoi mesurer la MRD dans le myélome multiple ?

De nombreuses études et une grande méta-analyse internationale montrent que la négativité de la MRD est actuellement l'un des indicateurs les plus forts d'un résultat favorable dans le myélome multiple. Cela s'applique aux patients éligibles à une greffe de cellules souches autologues ainsi qu'aux patients âgés ou fragiles qui reçoivent des traitements sans greffe.

Lors de la séance, il a été clairement indiqué que les patients devenant MRD négatifs ont une période significativement plus longue sans progression de la maladie et souvent une survie globale plus longue que ceux qui restent MRD positifs. Ce schéma se retrouve dans les thérapies combinées classiques, dans les calendriers modernes à quatre médicaments et dans les immunothérapies innovantes telles que les engagers des lymphocytes T (T), les anticorps bispécifiques et la thérapie par cellules CAR T.

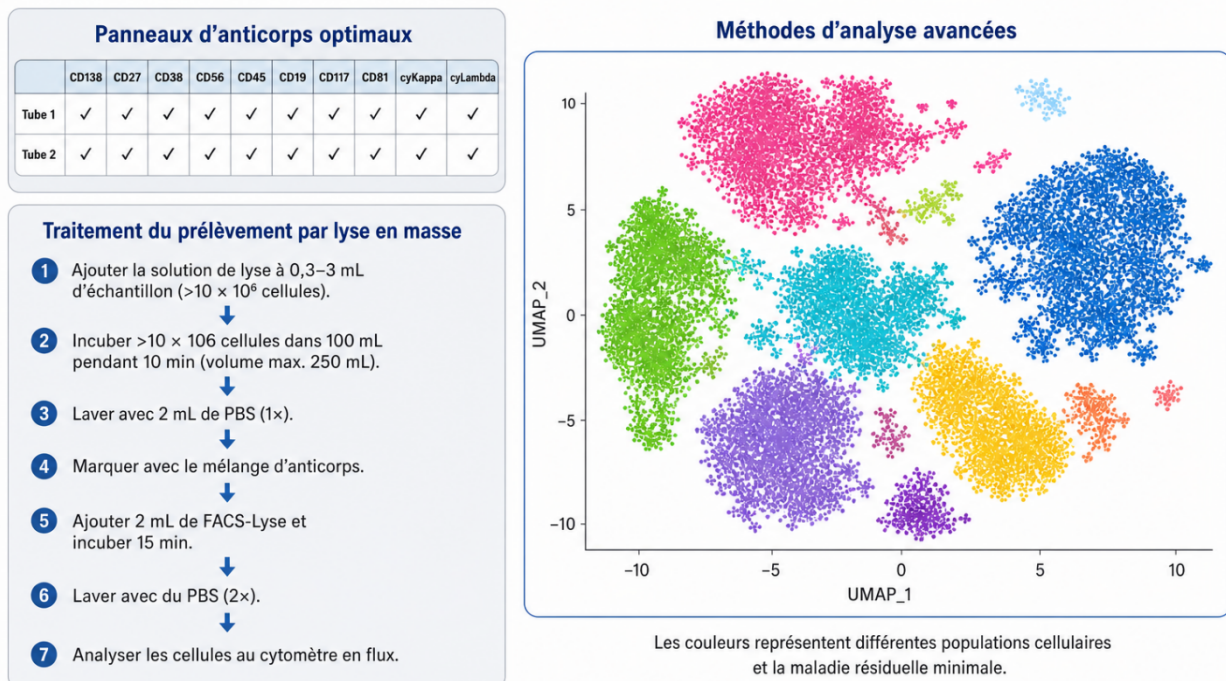
L'intervenant l'a résumé ainsi : la négativité de la MRD est probablement le facteur pronostique le plus puissant dans le myélome à l'heure actuelle, en plus d'autres facteurs de risque connus. Cela ne signifie pas que la MRD détermine

tout, mais cela signifie qu'elle offre aux patients et aux médecins une indication supplémentaire très précieuse de la profondeur de la réponse et de la probabilité qu'elle dure longtemps.

2. Comment la MRD est-elle mesurée dans la moelle osseuse ?

2.1. Écoulement de nouvelle génération (NGF) – cytométrie en flux avancée

Cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF)



Une première méthode principale pour déterminer la MRD dans la moelle osseuse est le flux de nouvelle génération (NGF), une forme standardisée de cytométrie en flux. En cytométrie en flux, des millions de cellules de la moelle osseuse sont marquées par des anticorps marqués par fluorescence qui se lient à des protéines spécifiques à la surface des cellules.

Les cellules myélomes présentent généralement un schéma aberrant de protéines de surface et une chaîne légère unilatérale (monoclinique) (kappa ou lambda), ce qui les distingue facilement des plasmocytes normaux présentant le NGF. En analysant un grand nombre de cellules (lyse en masse pour libérer suffisamment de cellules), la MRD peut être détectée jusqu'à un niveau d'environ 1 cellule anormale sur 100 000 à 1 000 000 cellules normales, selon la méthode et la qualité de l'échantillon.

Les points pratiques clés abordés pendant la session :

- L'échantillon de moelle osseuse doit être frais ; Il ne peut pas être conservé au réfrigérateur pendant une semaine, car les cellules vivantes mourraient et l'éruption deviendrait peu fiable.
- La mise en œuvre technique (traitement des échantillons, coloration des cellules) nécessite un technicien de laboratoire formé, mais est en principe réalisable dans de nombreux laboratoires d'hématologie qui travaillent déjà avec la cytométrie en flux.
- L'interprétation des résultats demande de l'expérience : reconnaître et compter correctement les plasmocytes anormaux très rares n'est pas toujours facile, c'est pourquoi plusieurs experts examinent souvent ensemble des échantillons complexes.

2.2. Séquençage de nouvelle génération (NGS) – génie moléculaire

La deuxième méthode standard internationale est le séquençage de nouvelle génération (NGS), une technique moléculaire qui détecte le « motif d'empreinte digitale » unique de l'ADN des cellules myélomes. Au moment du

diagnostic, la moelle osseuse est examinée pour trouver le réarrangement spécifique des gènes immunoglobuliniques (réarrangement IGH) caractéristique des cellules tumorales chez ce patient.

Cette empreinte est ensuite recherchée dans des échantillons ultérieurs de moelle osseuse ; Plus on doit « zoomer » avant d'en trouver une de plus, plus la maladie résiduelle est basse. Le NGS peut être au moins aussi sensible que le NGF, et offre aussi l'avantage que l'ADN peut être congelé après la collecte puis réexaminé, sans que la vitalité des cellules ne joue un rôle.

Différences importantes avec NGF :

- En principe, le NGS nécessite un bon échantillon de référence au diagnostic pour enregistrer l'empreinte individuelle ; Sans cet échantillon, le test peut être mis en place plus tard avec difficulté, voire pas du tout.
- Les laboratoires et l'infrastructure pour NGS ne sont pas disponibles partout ; Les échantillons peuvent être envoyés à des centres spécialisés.
- L'interprétation des données NGS est technique, mais une fois la méthode opérationnelle, la lecture de la MRD est souvent plus standardisée que l'analyse visuelle en cytométrie en flux.

2.3. Quelle technique est « meilleure » ?

Les deux méthodes – NGF et NGS – sont reconnues par le Groupe de travail international sur le myélome comme des techniques standard appropriées pour la détermination de la MRD dans la moelle osseuse. Bien qu'ils mesurent des aspects différents (les cellules elles-mêmes via NGF versus l'empreinte digitale ADN via NGS), les conséquences cliniques semblent similaires : dans les études, le lien entre la négativité de la MRD et les bons résultats se recoupe largement entre les deux techniques.

Le message principal de l'intervenant était qu'il est plus important que la MRD soit mesurée avec une méthode fiable et suffisamment sensible que de savoir exactement laquelle des deux techniques est utilisée. En pratique, la méthode disponible dans le laboratoire expérimenté le plus proche est souvent choisie.

2.4. MRD hors de la moelle osseuse : PET-CT et IRM

La recherche sur la moelle osseuse ne montre que ce qui se passe dans un petit volume de moelle osseuse à un site de perforation, tandis que le myélome multiple peut s'étendre de façon inégale sur le squelette et parfois être « extramédullaire » actif en dehors de la moelle osseuse. Par conséquent, les recommandations internationales reconnaissent que l'imagerie joue également un rôle dans l'évaluation de la MRD en dehors de la moelle osseuse.

Aujourd'hui, le test de TEP-CT de FDG ¹⁸F est particulièrement recommandé pour détecter les foyers actifs de la maladie en dehors de la moelle osseuse et pour déterminer le statut d'imagerie de la MRD. L'intervenant a indiqué que lors d'une prochaine mise à jour des critères internationaux, l'IRM de diffusion corporelle intégrale aura probablement également une place officielle, car des études montrent que cette technique peut fournir des informations au moins comparables, voire même supérieures, à celles du PET CT.

La combinaison de la négativité totale de la MRD dans la moelle osseuse (avec NGF ou NGS) et de l'absence de focus actif démontrable sur le PET-CT ou l'IRM corporelle globale définit un groupe de patients avec les meilleurs résultats décrits jusqu'à présent. Cela est perçu comme une sorte de réponse « idéale », bien que la vigilance reste nécessaire et qu'un suivi à long terme soit nécessaire.

2.5. Quand et avec qui mesurez-vous la MRD ?

La recommandation des recommandations internationales est de déterminer la MRD chez les patients qui obtiennent une réponse complète ou dont l'immunofixation sanguine ne montre plus le pic monoclonal. Ce moment est idéal pour mieux cartographier la profondeur de la réponse, tant pour le patient que pour le médecin traitant.

La session a souligné que les mesures de MRD sont utiles :

- Lors du premier traitement (première ligne), avec et sans transplantation ;
- En phase de maintien après la transplantation ou après un long traitement d'induction ;
- En cas de rechute ou de maladie difficile à traiter (réfractaire), il faut évaluer avec précision la réponse aux nouvelles lignes de traitement.

De plus, le cours joue un rôle important au fil du temps : non seulement atteindre la négativité MRD est bénéfique, mais la persistance de la négativité sur 1 à 2 ans ou plus est associée à des résultats particulièrement positifs. Les patients ayant plusieurs mesures consécutives négatives au MRD ont généralement un risque de récurrence rapide beaucoup plus faible que ceux chez qui la MRD redevient positive.

L'intervenant a indiqué que les mesures de MRD sont essentiellement utiles chez tous les patients atteints de myélome, quel que soit leur âge ou leur éligibilité à la greffe, car la négativité de la MRD a une valeur pronostique favorable dans tous les groupes.

2.6. La MRD dans les essais cliniques et la réglementation (FDA contre Europe)

Parce que la MRD est fortement associée à une survie plus longue sans maladie et à une survie globale, il a été étudié si la négativité de la MRD peut servir de « critère précoce » dans les essais cliniques. C'est important car les traitements actuels sont si efficaces que les études nécessiteraient autrement un grand nombre de patients et de nombreuses années de suivi pour montrer une différence de survie.

Deux grandes initiatives (dont une méta-analyse portant sur plus de 10 000 patients) ont montré que la proportion de patients MRD négatifs dans un groupe d'étude est un prédicteur fiable de meilleurs résultats sans progression et de survie globale. Sur la base de ces données, la U.S. Medicines Administration (FDA) a reconnu la négativité des MRD chez les patients en rémission complète à 9 à 12 mois comme un critère accéléré possible pour l'approbation conditionnelle de nouveaux traitements contre le myélome.

Dans l'Union européenne, la MRD n'est actuellement pas officiellement reconnue comme un critère de substitution pour l'approbation des médicaments, mais elle est reconnue comme un biomarqueur pronostique très fort. On s'attend à ce qu'après une normalisation supplémentaire et des preuves supplémentaires (notamment sur les niveaux de sensibilité, le moment de la mesure, le rôle de l'imagerie et la combinaison avec la qualité de vie et les effets secondaires), une reconnaissance similaire dans le contexte européen devienne possible dans les années à venir.

3. La MRD dans la pratique quotidienne : opportunités et limites

3.1. Que signifie la MRD pour les décisions de traitement ?

Dans la pratique quotidienne, la MRD est déjà utilisée aujourd'hui pour mieux estimer la profondeur de la réponse, mais son rôle dans les décisions thérapeutiques réelles évolue encore. L'intervenant a évoqué trois scénarios possibles :

1. Intensification de la thérapie

Chez les patients encore positifs à la MRD après la transplantation, par exemple, une thérapie supplémentaire peut être ajoutée dans certaines études pour approfondir davantage la réponse. Dans une étude d'étude, les patients présentant une MRD persistante ont reçu une combinaison de daratumumab et de lénalidomide après transplantation, ce qui a conduit à un taux de négativité plus élevé de la MRD et à une meilleure perspective.

2. Diminution progressive ou arrêt de la thérapie

D'autres études étudient si le traitement d'entretien peut être réduit ou arrêté chez les patients restant négatifs à la MRD pendant longtemps (par exemple 2 à 3 ans). Dans un protocole d'entretien à grande échelle, l'utilisation du daratumumab pourrait être arrêtée après deux ans chez un sous-groupe de patients présentant un statut MRD négatif à long terme, tout en maintenant de bons résultats pour la plupart d'entre eux.

3. Intervention précoce en cas de renouvellement de la positivité des MRD ?

Une question difficile et encore ouverte est de savoir s'il faut commencer ou ajuster le traitement chez des patients cliniquement stables, mais chez lesquels la MRD redevient positive dans la moelle osseuse. L'intervenant a souligné que les données disponibles sont encore trop limitées pour recommander cela de manière routinière, et que les études en cours (comme l'étude REMNANT) examinent spécifiquement si une intervention précoce basée sur la positivité des MRD donne de

meilleurs résultats que d'attendre que les critères classiques de progression de la maladie soient atteints.

3.2.L'impact sur les patients

Les questions du public ont montré que la MRD a aussi beaucoup d'importance psychologique : pour certains, la négativité de la MRD procure un soulagement, tandis qu'un résultat positif de la MRD peut créer une tension supplémentaire, surtout s'il n'y a pas de possibilité claire de renforcer le traitement à ce moment-là. L'intervenant a reconnu que les résultats liés à la MRD peuvent peser lourdement, et que les professionnels de santé doivent être conscients de cet impact sur la qualité de vie.

Il a également été souligné que le nombre de possibilités disponibles pour un « changement » ciblé basé sur la MRD reste limité aujourd'hui, en particulier en dehors des essais cliniques. En pratique, par exemple, la MRD peut jouer un rôle dans les choix concernant la durée et l'intensité du traitement d'entretien, mais elle reste l'un des nombreux facteurs (en plus de l'âge, des comorbidités, des effets secondaires, du risque cytogénétique, des préférences personnelles, etc.).

3.3.Obstacles techniques et pratiques : machines, personnel et coûts

Une patiente du Luxembourg a indiqué que son hématologue avait indiqué que le dépistage MRD dans leur centre était pratiquement impossible car les techniciens de laboratoire « ont déjà trop de travail », malgré la disponibilité de thérapies coûteuses telles que la CART et les anticorps bispécifiques. Cela illustre que les tests MRD ne sont pas seulement une question d'équipement, mais aussi de temps, de formation et d'organisation.

Quelques points clés à retenir de la discussion :

- De nombreux hôpitaux européens disposent déjà d'un cytomètre en flux, mais le test MRD nécessite des réactifs spécifiques, une validation, des protocoles standardisés (comme EuroFlow) et suffisamment de temps de la part de techniciens de laboratoire formés.
- La mise en place d'un laboratoire NGS-MRD entièrement interne est plus complexe et coûteuse ; en pratique, la moelle osseuse pour NGS peut souvent être congelée et envoyée à un centre spécialisé.
- Les coûts d'achat de l'équipement sont élevés, mais tout aussi importants sont le remboursement, le déploiement du personnel et l'intégration structurelle dans le système de santé.

L'intervenant a indiqué que les techniques elles-mêmes ne nécessitent pas d'opérations extrêmement spécialisées, mais nécessitent une formation spécifique et une routine suffisante, notamment dans l'interprétation des données de cytométrie en écoulement. Des logiciels et une intelligence artificielle (future) sont en cours de développement pour soutenir l'interprétation, mais ces applications ne sont pas encore prêtes pour une utilisation régulière.

4.MRD dans le sang : spectrométrie de masse et cellules tumorales circulantes

4.1.Spectrométrie de masse (MALDI-TOF et autres méthodes)

La spectrométrie de masse est une technique qui permet de mesurer très précisément la masse des protéines dans le sérum (sang), y compris la protéine monoclonale (« protéine M ») dans le myélome. Des méthodes telles que MALDI-TOF et des formes plus sensibles (LC-MS) peuvent détecter la MRD dans le sang avec une sensibilité plus élevée que l'immunofixation classique, et dans certains contextes s'approchent de la sensibilité des tests de moelle osseuse.

L'intervenant a souligné qu'aujourd'hui la spectrométrie de masse est clairement plus sensible que les tests sérologiques traditionnels, mais n'atteint pas encore la même sensibilité que le NGF ou le NGS bien réalisé de la moelle osseuse. Le grand avantage est que les prélèvements sanguins peuvent être répétés fréquemment (par exemple mensuellement), ce qui permet un suivi beaucoup plus précis au fil du temps sans le fardeau de perforations répétées de la moelle osseuse.

Les principales enseignements tirés d'études récentes incluent que :

- La négativité de la MRD dans le sang avec spectrométrie de masse est associée à une meilleure survie sans progression.
- La combinaison d'une MRD de moelle osseuse négative (NGS ou NGF) et d'une spectrométrie de masse négative dans le sang identifie le groupe de patients ayant les meilleures perspectives.

Selon l'intervenant, la spectrométrie de masse est donc un ajout prometteur, mais elle ne peut pas encore complètement remplacer la recherche sur la moelle osseuse.

4.2. Plasmocytes tumorales circulantes dans le sang

En plus des protéines, on peut également rechercher directement les cellules cancéreuses dans le sang, les soi-disant plasmocytes tumoraux circulants. Cela peut être réalisé avec une cytométrie à flux très sensible ou d'autres techniques, en particulier chez les patients déjà en rémission complète.

Les recherches montrent que la présence même d'un très faible nombre de cellules tumorales circulantes a une valeur pronostique : les patients avec des cellules détectables présentent en moyenne un risque plus élevé de récurrence. Cependant, la sensibilité reste plus faible ici qu'avec un examen direct de la moelle osseuse, si bien qu'un résultat positif indique presque toujours une maladie manifestable de la moelle osseuse.

L'orateur a présenté l'avenir comme une combinaison de :

- une MRM de moelle osseuse très sensible (NGF/NGS) à des moments stratégiquement choisis ;
- des analyses sanguines fréquentes et moins invasives (spectrométrie de masse et/ou techniques cellulaires) pour surveiller de près l'évolution de la maladie.

4.3. MRD et myélome à haut risque

Plus précisément, la MRD a été demandée chez des patients présentant une cytogénétique à haut risque ou ISS/R-ISS stade III. Les études montrent que la perspective de la négativité MRD s'améliore également clairement dans ce groupe : les patients à haut risque qui deviennent MRD négatifs réussissent clairement mieux que les patients à haut risque restant MRD positifs.

Dans certaines études, les chercheurs ont constaté que les patients à haut risque devenant MRD négatifs avaient un résultat similaire à celui des patients à risque standard, mais dans d'autres, malgré la négativité des MRD, un certain retard subsiste. L'intervenant l'a résumé prudemment : la négativité liée à la MRD est également très importante et souhaitable dans les situations à haut risque, mais elle n'élimine probablement pas toujours complètement le risque inné plus élevé.

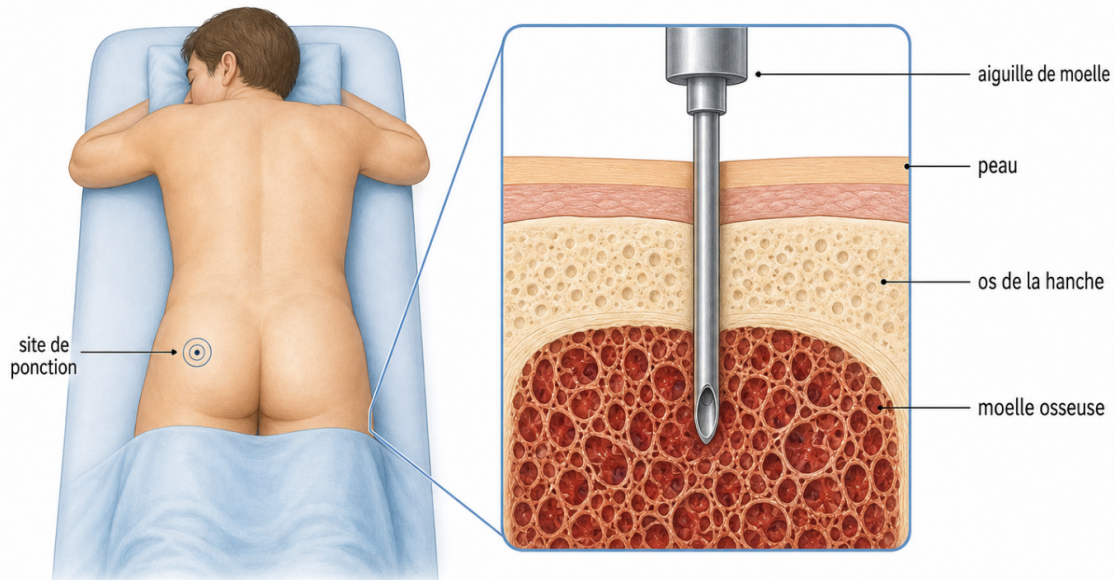
En ce qui concerne le traitement d'entretien, il a été suggéré que chez les patients à haut risque, il faut faire preuve d'une prudence supplémentaire avant d'arrêter progressivement ou d'arrêter le traitement, même en cas de négativité prolongée de la MRD. Dans certains protocoles, le traitement n'a été soigneusement arrêté qu'après trois ans de négativité persistante de la MRD, et même alors avec une surveillance étroite.

4.4. Limites des mesures de MRD

Bien que les avantages de la MRD soient évidents, les limites ont également été honnêtement discutées :

- Maladie fragmentaire dans la moelle osseuse : comme le myélome n'est pas également présent partout dans la moelle osseuse, une perforation à un endroit peut parfois montrer une charge de maladie plus faible ou plus élevée qu'ailleurs dans le squelette. Néanmoins, de vastes ensembles de données montrent que les mesures de MRD, sur de grands groupes de patients, sont très fiables en tant que facteur pronostique.
- Nature invasive de la biopsie de la moelle osseuse : les patients perçoivent la biopsie de la moelle comme douloureuse et lourde, ce qui rend impossible de les répéter mensuellement ou très fréquemment. C'est précisément une motivation pour développer davantage de meilleurs tests de MRD sanguins.
- Incertitude autour de l'adaptation thérapeutique : pour certaines situations cliniques (comme la positivité isolée des MRD sans autres signes de rechute), il n'existe pas encore de directives claires et largement acceptées.

Ponction et biopsie de moelle osseuse



Cet examen consiste à prélever, via l'os de la hanche, une petite quantité de moelle (et parfois d'os) pour analyse.

L'intervenant a souligné que l'objectif de l'étude est de réduire le nombre de biopsies de moelle osseuse nécessaires et de mieux cibler leur calendrier, et non de soumettre les patients à des interventions invasives plus fréquentes.

4.5. De courts moments de relaxation et d'exercice

À la fin de la séance, un court moment de détente a été ajouté avec des exercices simples de respiration et d'étirement. Les participants ont été invités à se lever, respirer calmement, à détendre les épaules et à effectuer des exercices d'étirement doux des bras, du dos et des jambes.

Ce type de pauses intégrées illustre l'attention portée au bien-être général des patients et des proches lors de séances d'information intensives. Cela aide à briser la tension, à augmenter la concentration et à faire bouger le corps un moment, ce qui est particulièrement apprécié lorsqu'on reste assis longtemps immobile.

4.6. Qu'est-ce que cela signifie concrètement pour les patients et les proches ?

Pour les patients atteints de myélome multiple et d'amyloïdose de la SLA, la MRD signifie d'abord que les médecins peuvent désormais estimer beaucoup plus précisément la profondeur d'efficacité d'un traitement. Un résultat MRD négatif est généralement un signal très positif, mais ce n'est pas une garantie absolue ; un suivi supplémentaire reste nécessaire.

Quelques points d'attention pratiques :

- Les tests MRDne sont pas disponibles de la même manière ni dans la même mesure dans tous les hôpitaux ; il peut être utile de discuter avec l'hématologue traitant pour savoir si et quand la MRD est utile pour vous ou votre proche.
- Le choix de la technique (NGF, NGS, imagerie, spectrométrie de masse) dépend des installations locales, de la phase de traitement et de la participation possible aux essais cliniques.
- Il est important de toujours voir les résultats des MRD dans leur contexte global : les plaintes cliniques, les différents résultats sanguins, les images d'imagerie, le profil de risque ainsi que vos propres préférences et

qualité de vie influencent toutes les décisions concernant la poursuite, l'intensification ou la réduction du traitement.

 Jan Walschap