



Efficacité, tolérance et maintenabilité des schémas de première ligne à base de Daratumumab en pratique réelle dans le myélome multiple : Une étude observationnelle de cohorte rétrospective
Effectiveness, tolerability, and maintainability of first-line Daratumumab-based regimens in real-world practice in multiple myeloma: an observational retrospective cohort study

Francis Nsinzari Etosi^{1,2}, Gorby Ndaie¹, Jean-François Konde Diasonama¹, Claire Calmettes², Jenny Mbuyi¹, Pierrot Litite Lebughe¹, ¹Serge Kabamba Muamba¹, Denis Matanda¹, Aldo Mavinga¹, Christophe Badibanga¹, Mulumba¹, Jean-Marie Mbuyi-Muamba, Ernest Kiswaya Sumali^{1,3}

Correspondance

Francis Nsinzari Etosi, MD

Courriel : fetosinsinzari@gmail.com,
francisandretosi@gmail.com

Service d' Hématologie, Clinique
Universitaires de Kinshasa, Université de
Kinshasa, RD Congo

Service d' Hématologie Clinique - CH de
Périgueux, France

Summary

Context and objective. Although daratumumab has changed the first-line management of multiple myeloma (MM), real-world data on its use are limited. The present study evaluated the efficacy, tolerability, and maintainability of daratumumab-based regimens. *Methods.* This was a retrospective longitudinal observational study including patients with MM admitted to the Hematology Department of Périgueux Hospital Center between January 2018 and January 2025, the primary endpoint was overall survival (OS). Secondary endpoints included progression-free survival (PFS), time to next treatment (TTNT), and treatment response according to the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. Tolerability was assessed based on hospitalizations and outpatient complications, without standardized CTCAE grading. Multivariate Cox models were performed for PFS and TTNT. *Results.* One hundred and three records of MM patients (median age 63 years, male 60.2%, Charlson score ≥ 5 , 51.4%) were collected. CRAB involvement included anaemia (56.3%), bone involvement (56.3%), renal failure (33.0%), and hypercalcemia (18.4%). PFS at 12, 24, and 36 months was estimated at 92%, 78%, and 67%,

Résumé

Contexte et objectif. Bien que le Daratumumab ait modifié la prise en charge de première ligne du myélome multiple (MM), les données y relatives en pratique réelle, sont fragmentaires. Cette étude a décrit en pratique réelle, l'efficacité, la tolérance et la maintenabilité des schémas à base de daratumumab. *Méthodes.* Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective longitudinale incluant les patients atteints de myélome multiple admis dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier de Périgueux entre janvier 2018 et janvier 2025. Le critère de jugement principal était la survie globale (OS). Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans progression (PFS), le temps jusqu'au traitement suivant (TTNT) ainsi que les réponses thérapeutiques. La tolérance a été évaluée à partir des hospitalisations et des complications ambulatoires, sans graduation CTCAE standardisé. Des modèles de Cox multivariés ont été réalisés pour la PFS et le TTNT. *Résultats.* Cent trois dossiers de patients ont été colligés. L'âge médian était de 63 ans, 60,2 % étaient des hommes et 51,4 % présentaient un score de Charlson ≥ 5 . Les manifestations CRAB comprenaient anémie (56,3 %),



respectively, with a median estimated at 68 months. OS was 98% at 12 months and 89% at 24 and 36 months. The median TTNT was 69 months. Infections were the most common toxicity (40.8%). Maintainability was noted in the majority of patients. In multivariate analysis, only age was independently associated with a decrease in PFS (HR 1.07/year; $p = 0.027$) and TTNT (HR 1.06/year; $p = 0.034$). **Conclusion.** In real-world practice, first-line regimens based on Daratumumab show prolonged efficacy and satisfactory maintainability despite significant toxicity, confirming their place in the therapeutic strategy for MM.

Keywords: multiple myeloma; Daratumumab; real-world; tolerability; PFS; TTNT

Received March 17, 2026

Accepted August 6, 2026

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v19i4.9>

1. Service d' Hématologie, Clinique Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, RD Congo
2. Service d' Hématologie Clinique - CH de Périgueux, France
3. Faculté de Médecine, Université Protestante au Congo.

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes et la production d'une immunoglobuline monoclonale entraînant un dysfonctionnement organique et une altération du système immunitaire (1). Il représente environ 1 % de l'ensemble des cancers et touche plus les patients âgés ou comorbides, facteurs pouvant influencer la tolérance aux traitements (2). Au cours des dix dernières années, l'avènement des immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome et des anticorps monoclonaux a profondément transformé la prise en charge du MM (3).

atteinte osseuse (56,3 %), insuffisance rénale (33,0 %) et hypercalcémie (18,4 %). La PFS à 12, 24 et 36 mois était de 92 %, 78 % et 67 %, médiane estimée à 68 mois. L' OS était de 98 % à 12 mois et 89 % à 24 et 36 mois. Le TTNT médian était de 69 mois. Les infections constituaient la toxicité la plus fréquente (40,8 %). La maintenabilité était bonne grâce à des adaptations progressives. En analyse multivariée, seul l' âge était associé à une diminution de la PFS (HR 1,07/an ; $p = 0,027$) et du TTNT (HR 1,06/an ; $p = 0,034$). **Conclusion.** En pratique réelle, les schémas de première ligne à base de Daratumumab montrent une efficacité prolongée et une maintenabilité satisfaisante malgré une toxicité notable, confirmant leur place dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple.

Mots-clés : myélome multiple, Daratumumab, pratique réelle, tolérance, survie sans progression, TTNT

Reçu le 17 mars 2026

Accepté le 6 août 2026

<https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v19i4.9>

1. Cliniques Universitaires de Kinshasa, Université de Kinshasa, RD Congo
2. Service d' Hématologie Clinique - CH de Périgueux, France
3. Faculté de Médecine, Université Protestante au Congo, RD Congo.

Parmi ces derniers, l'anticorps anti-CD38 Daratumumab a démontré des bénéfices cliniques majeurs en première ligne lors des essais pivots (MAIA, ALCYONE, CASSIOPEIA et PERSEUS). Dans les études MAIA et ALCYONE, menées chez des patients non éligibles à l'autogreffe, l'ajout du Daratumumab a permis une réduction du risque de progression ou de décès de 44 % (HR 0,56) et 50 % (HR 0,50), respectivement, avec des taux de réponse globale supérieurs à 90 % dans les bras contenant le Daratumumab (3–4). Chez les patients éligibles à l'autogreffe, les essais CASSIOPEIA et PERSEUS ont également montré une amélioration significative de la profondeur de réponse et de



la survie sans progression avec les schémas contenant le Daratumumab (5–6). Malgré l'augmentation des données de pratique réelle, peu d'études ont exploré la maintenabilité des schémas thérapeutiques, les adaptations progressives et leur impact sur le Time to Next Treatment (TTNT) (7). La représentativité des essais randomisés demeure limitée chez les patients fragiles, comorbides ou sous-représentés dans ces études (8). L'efficacité et la tolérance des schémas thérapeutiques à base de Daratumumab, ainsi que la maintenabilité à long terme des traitements et les adaptations nécessaires en pratique réelle, restent peu documentées. L'objectif de la présente étude était de décrire les résultats observés en pratique réelle chez les patients atteints de myélome multiple recevant un schéma de première ligne contenant du Daratumumab, notamment en termes de survie sans progression (PFS), de survie globale (OS), de temps jusqu'au traitement suivant (TTNT), de tolérance et de maintenabilité des traitements, ainsi que d'identifier les facteurs associés à la survie sans progression et au temps jusqu'au traitement suivant.

Méthodes

Nature, cadre et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective longitudinale incluant les patients atteints de myélome multiple admis dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier de Périgueux entre janvier 2018 et janvier 2025.

Population d'étude et critères de sélection

La population d'étude était constituée de patients suivis en hématologie au Centre Hospitalier de Périgueux (France), diagnostiqués de myélome multiple selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) 2014 (9) et ayant reçu un traitement de première ligne contenant du Daratumumab entre janvier 2018 et janvier 2025.

Les critères d'inclusion de cette étude étaient tous patients de tout sexe âgé de 18 ans ou plus, suivi pour un myélome multiple ayant reçu un traitement de première ligne à base de Daratumumab, disposant d'un dossier médical exploitable comportant les données sociodémographiques (âge, sexe).

N'étaient pas inclus les patients présentant un plasmocytome solitaire, une leucémie à plasmocytes, ceux ayant reçu une seconde ligne thérapeutique initiée avant l'inclusion, ainsi que les patients disposant d'un dossier médical incomplet.

Le diagramme de flux de la population d'étude est illustré dans la figure 1.

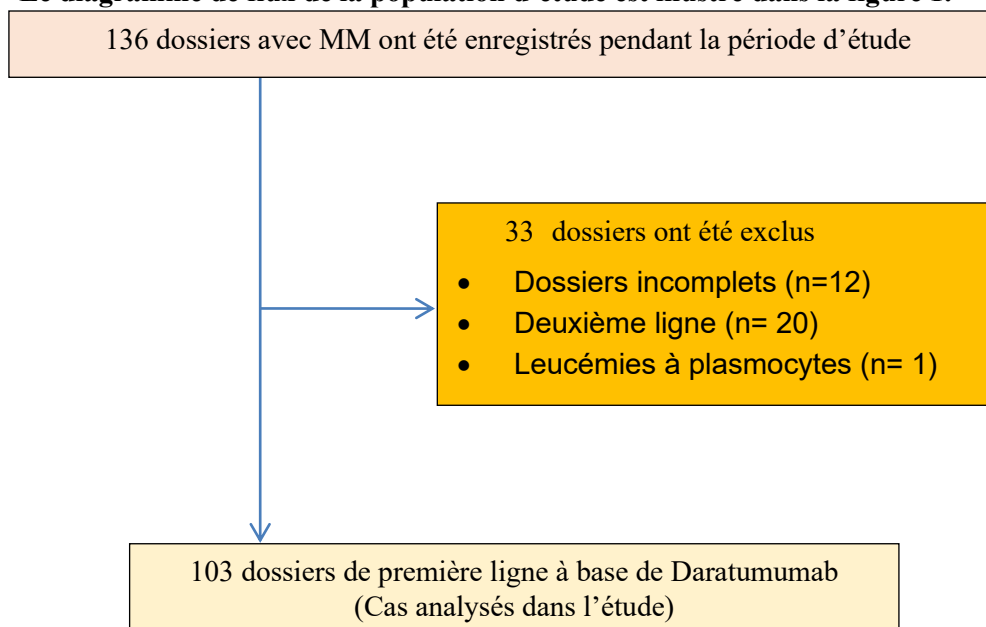


Figure 1. Diagramme de flux de la population d'étude

Variables d'intérêt

Les variables d'intérêt englobaient les données cliniques (statut OMS/ECOG, comorbidités



par score de Charlson(10), douleurs osseuses, fractures, atteintes CRAB) et biologiques (hémoglobine, albumine, LDH, DFGe selon CKD-EPI(11), β 2-microglobuline, type d'immunoglobuline monoclonale, les variables cytogénétiques : caryotype et anomalies FISH classées en favorables (hyperdiploïdie), intermédiaires t (11 ;14)) et défavorables (défavorables (del(17p), t (4 ;14), t (14 ;16), gain(1q)) ; et ainsi que les variables thérapeutiques (schéma D-Rd, D-Vd, D-Pd, D-VTD, etc. et doses initiales, adaptations survenues, justification, durée totale du traitement, relation entre toxicités et adaptations, et maintenabilité du protocole).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (Overall Survival, OS), définie comme le délai entre le diagnostic du myélome multiple et le décès, quelle qu'en soit la cause. Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS), le temps jusqu'au traitement suivant (Time to Next Treatment, TTNT), ainsi que les réponses thérapeutiques évaluées selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Définitions conceptuelles et opérationnelles

Les réponses thérapeutiques incluaient la réponse complète (RC), la très bonne réponse partielle (VGPR) et la réponse partielle (RP). Les proportions de chaque catégorie de réponse ont été rapportées.

La survie sans progression (PFS) correspondait au délai entre l'initiation du traitement de première ligne et la survenue d'une progression de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause, selon la première occurrence.

Le temps jusqu'au traitement suivant (TTNT) correspondait au délai entre le début du traitement de première ligne et l'instauration d'une seconde ligne thérapeutique, intégrant à la fois l'efficacité, la tolérance et la maintenabilité des schémas thérapeutiques.

L'évaluation de la tolérance reposait sur l'identification des toxicités hématologiques et non hématologiques, ainsi que sur le recensement systématique des hospitalisations survenues au cours du traitement, selon les pratiques cliniques usuelles en hématologie et les approches décrites dans la littérature sur la

gestion des effets indésirables des nouveaux agents dans le myélome multiple (18). Aucune gradation systématique selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, version 5.0) n'a été réalisée pour l'ensemble des événements afin de refléter davantage les décisions cliniques en conditions de pratique réelle plutôt qu'une évaluation standardisée selon un protocole d'essai clinique. Le profil thérapeutique correspondait à la trajectoire globale du traitement pour chaque patient, incluant le schéma initial, les modifications successives, les éventuelles stratégies de simplification, ainsi que l'arrêt définitif du traitement et sa cause.

Afin d'évaluer, la tolérance globale en pratique réelle, l'ensemble des événements indésirables survenus au cours du suivi a été analysé de manière structurée en distinguant les hospitalisations des complications ambulatoires. Les hospitalisations comprenaient tout événement nécessitant une prise en charge en milieu hospitalier, pour lequel l'impact sur le traitement a été évalué, incluant le maintien du protocole, les adaptations posologiques, les décalages de cycles ou l'arrêt définitif. Les complications ambulatoires étaient définies comme des événements pris en charge sans recours à l'hospitalisation et ont été analysées selon leur fréquence, leur nature (infectieuse, hématologique, neurologique, digestive ou cutanée) et leur retentissement thérapeutique, évalué par la nécessité d'une adaptation posologique, d'un ajustement du schéma thérapeutique ou d'un arrêt du traitement.

Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.3.2 et SPSS version 29.0. L'analyse statistique a été réalisée conformément aux recommandations méthodologiques de l'IMWG 2014 (9). Les variables qualitatives ont été décrites en effectifs et pourcentages, tandis que les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles ou d'écart-type selon leur distribution. La comparaison des proportions entre sous-groupes a été effectuée à l'aide du test du χ^2 ou du test Exact de Fisher lorsque les conditions d'application n'étaient pas



remplies. Les paramètres de survie, incluant la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) et le temps jusqu'au traitement suivant (TTNT), ont été estimés selon la méthode de Kaplan–Meier. Les courbes de survie ont été comparées à l'aide du test du log-rank. Afin d'identifier les facteurs indépendamment associés aux événements d'intérêt, des modèles de régression de Cox multivariés ont été construits. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement. Les variables candidates à l'inclusion dans les modèles ont été sélectionnées sur la base de leur pertinence clinique, de leur valeur pronostique reconnue dans le myélome multiple et de la disponibilité des données. Elles comprenaient notamment l'âge, les anomalies cytogénétiques défavorables et l'insuffisance rénale, facteurs régulièrement associés aux résultats de survie dans la littérature. L'âge a été analysé comme variable continue dans les modèles de Cox, exprimée par année, sans catégorisation préalable. Les analyses multivariées ont été réalisées séparément pour la PFS et le TTNT.

En raison de données manquantes pour certaines variables, les modèles multivariés ont été construits sur un sous-ensemble de patients disposant de données complètes pour l'ensemble des variables incluses, ce qui explique la réduction de l'effectif analysé à 50 patients. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. Un modèle de régression de Cox pour la survie globale n'a pas été estimé en raison du faible nombre d'événements de décès observés au moment de l'analyse et de données manquantes pour certaines covariables, limitant la stabilité des estimations multivariées.

Considération éthique

L'étude a été conduite conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki. En raison de son caractère rétrospectif non interventionnel, aucune opposition des patients n'a été rapportée.

Résultats

Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et pronostiques à l'inclusion

Les principales caractéristiques générales de la population d'étude sont renseignées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et pronostiques à l'inclusion

Section	Variables	Valeurs
I. Démographie et état général (n = 103)	Âge médian, ans (extrêmes)	63 (40-84)
	Sexe masculin, n (%)	62 (60,2)
	Sexe féminin, n (%)	41 (39,8)
	ECOG Performance Status (n = 77)	
	ECOG 0	12 (15,6)
II. Atteintes CRAB au diagnostic (n = 103)	ECOG 1	60 (77,9)
	ECOG 2	0
	ECOG 3	5 (6,5)
	Antécédent de MGUS ou SMM, n (%)	28 (27,2)
	Anémie, n (%)	58 (56,3)
	Insuffisance rénale, n (%)	34 (33,0)
	Hypercalcémie, n (%)	19 (18,4)



	Atteinte osseuse, n (%)	58 (56,3)
III. Immunologie & biologie (n = 103)	IgG, n (%)	75 (72,8)
	IgA, n (%)	13 (12,3)
	Chaînes légères, n (%)	11 (10,7)
	Non sécrétant, n (%)	2 (1,9)
	Albumine < 40 g/L, n (%)	51 (49,5)
IV. Facteurs pronostiques	Score de Charlson ≥ 5 (n = 103)	53 (51,4)
	ISS - Stade I (n = 7)	23,3
	ISS - Stade II (n = 8)	26,7
	ISS - Stade III (n = 15)	50,0
Cytogénétique (FISH, n = 54)	Cytogénétique favorable	23 (42,6)
	Cytogénétique intermédiaire	18 (33,3)
	Cytogénétique défavorable	13 (24,1)
	Délétion 17p	7 (13,0)
	Gain/amplification 1q	7 (13,0)
	Translocation t (4;14)	2 (3,7)
	Délétion 1p	2 (3,7)

Le score ECOG n'était connu que pour 74,8 % des patients, ce qui a permis une évaluation partielle de l'état fonctionnel. Le score ISS était disponible chez 30 patients (29,1 %), dont 23,3 % étaient classés stade I, 26,7 % stade II et 50,0 % stade III.

L'analyse cytogénétique par FISH était disponible chez 54 patients (52,4 %). Parmi eux, 23 patients (42,6 %) présentaient une cytogénétique favorable, 18 (33,3 %) une cytogénétique intermédiaire et 13 (24,1 %) une cytogénétique défavorable. Les anomalies de haut risque les plus fréquemment observées étaient la délétion 17p et le gain ou l'amplification du chromosome 1q, retrouvés chacun chez 7 patients (13,0 %), suivis de la translocation t (4;14) et de la délétion 1p, observées chez 2 patients (3,7 %) chacune.

Plusieurs patients présentaient plus d'une anomalie cytogénétique défavorable.

Toxicités des traitements associés au Daratumumab

Le profil de toxicité variait selon l'agent associé au Daratumumab.

Les toxicités des traitements associés au Daratumumab sont listées dans le tableau 2.

Sous Lenalidomide, les effets indésirables les plus fréquents étaient la neutropénie (26,1 % à dose pleine ; 28,3 % à dose réduite), l'asthénie (22,8 % ; 25,0 %) et la thrombopénie (17,4 % ; 21,0 %), avec des taux légèrement plus élevés chez les patients recevant des doses réduites. La toxidermie restait moins fréquente (11,9 %) mais contribuait aux adaptations thérapeutiques. Le délai moyen avant toute modification posologique était prolongé, de l'ordre de 9 à 10 mois, les ajustements survenant après plusieurs cycles. Sous Bortezomib, la neuropathie périphérique représentait la toxicité prédominante dans notre cohorte (48,6 %), complication



largement décrite dans la littérature (17). Elle a conduit dans certains cas à des adaptations posologiques ou à une administration hebdomadaire, stratégie ayant démontré une réduction de la neurotoxicité sans perte d'efficacité (19), tandis que la neutropénie

(24,7 %) et les troubles digestifs (8,2 %) étaient moins fréquents.

Ceux exposés sous Thalidomide présentaient une neurotoxicité sévère observée chez environ deux tiers des patients (62,5 %).

Tableau 2. Toxicités des traitements associés au Daratumumab

Traitement associé	Type de toxicité	Dose pleine n (%)	Dose réduite n (%)	Impact thérapeutique
Lénalidomide (N=92)	Neutropénie	24 (26,1)	26 (28,3)	Réduction de dose / décalage de cycles
	Asthénie	21 (22,8)	23 (25,0)	Adaptation posologique
	Thrombopénie	16 (17,4)	19 (21,0)	Surveillance renforcée
	Toxicodermie	11 (11,9)	-	Interruption transitoire
	Délai moyen avant adaptation (mois)	8,9	10,3	-
Bortezomib (N=73)	Neuropathie périphérique	35 (48,0)	-	Réduction de dose ou arrêt
	Neutropénie	18 (24,7)	-	Ajustement posologique
	Troubles digestifs	6 (8,2)	-	Traitement symptomatique
Thalidomide (N=8)	Neurotoxicité sévère	5 (62,5)	-	Arrêt précoce (souvent dès M1)

Tolérance globale : causes et impact thérapeutique des événements indésirables

La nature des événements indésirables et impact thérapeutique en pratique réelle est consignée dans le tableau 3.

Les infections étaient les événements indésirables les plus fréquents, suivies des

altérations de l'état général et des complications cardiovasculaires et neurologiques. Des anomalies immunologiques, incluant hypogammaglobulinémie et cytopénies, étaient également observées. Le traitement était majoritairement poursuivi, avec des adaptations transitoires, le plus souvent sans arrêt définitif.

Tableau 3. Nature des événements indésirables et impact thérapeutique en pratique réelle

Catégorie	Événement spécifique	Patients ayant présenté l'événement n (%)	Impact thérapeutique principal
-----------	----------------------	---	--------------------------------



Infectieux	Infections (toutes localisations)	42 (40,8)	Maintien du traitement ou adaptations transitoires
Général	Altération de l'état général	11 (10,7)	Ajustement thérapeutique
Ostéo-articulaire	Douleurs osseuses	4 (3,9)	Prise en charge symptomatique
Cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque	6 (5,8)	Adaptation thérapeutique
Cardiovasculaire	Accident vasculaire cérébral	4 (3,9)	Surveillance rapprochée / arrêt possible
Neurologique	Neuropathies symptomatiques	6 (5,8)	Réduction posologique ou arrêt
Hématologique	Cytopénies sévères	4 (3,9)	Support transfusionnel

Un même patient pouvait présenter plusieurs événements indésirables ; les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de la cohorte (n = 103)

Réponse thérapeutique, évolution des schémas thérapeutiques et état au dernier suivi

Les réponses thérapeutiques selon les critères de l'IMWG sont renseignées dans le tableau 4.

Parmi les 103 patients inclus, le taux de réponse globale (ORR $\geq$ RP) était de 93,2 % (96/103) et une réponse profonde ($\geq$ VGPR) a été observée chez 86 patients (83,5 %).

Tableau 4. Réponses thérapeutiques selon les critères de l'IMWG 4.

Réponse thérapeutique	N= 103 (%)
Réponse complète (RC)	54 (52,4)
Très bonne réponse partielle (VGPR)	32 (31,1)
Réponse partielle (RP)	10 (9,7)
Maladie stable (MS)	4 (3,9)
Maladie réfractaire (MR)	2 (1,9)
Non évaluable	1 (1,0)
Taux de réponse globale (ORR $\geq$ RP)	96 (93,2)
Réponse profonde ($\geq$ VGPR)	86 (83,5)

L'évolution des schémas thérapeutiques et maintenabilité en pratique réelle est résumée dans le tableau 5.

Au dernier suivi, le schéma Daratumumab-Lenalidomide-Dexaméthasone était maintenu chez 50,5% des patients, tandis que des stratégies de simplification étaient fréquentes.

Celles-ci comprenaient le Daratumumab en monothérapie (3,9 %), les associations Daratumumab-Lenalidomide (8,7 %) ou Daratumumab-Dexaméthasone (6,7 %), et le Lenalidomide en monothérapie chez 10,7 % des patients.

Tableau 5. Évolution des schémas thérapeutiques et maintenabilité en pratique réelle

Ann. Afr. Med., vol. 19, n° 4, Septembre 2026

e7333

This is an open article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited



Catégorie	Schéma thérapeutique au dernier suivi	N=103 (%)	Description du schéma thérapeutique
Schéma maintenu	Daratumumab-Lénalidomide-dexaméthasone (D-Rd)	52 (50,5)	Schéma le plus fréquemment maintenu
Stratégies de simplification	Daratumumab en monothérapie	4 (3,9)	Simplification du traitement
Stratégies de simplification	Daratumumab-Lénalidomide	9 (8,7)	Dé-escalade progressive
Stratégies de simplification	Daratumumab-Dexaméthasone	7 (6,8)	Simplification thérapeutique
Maintenance ou faible intensité	Lénalidomide en monothérapie	11 (10,7)	Maintenance thérapeutique
Arrêt ou changement de stratégie	Arrêt du traitement / progression / toxicité / décès	20 (19,4)	Arrêt définitif ou passage à une autre ligne thérapeutique

Les pourcentages sont calculés sur l'effectif total de la cohorte (n = 103) et correspondent au statut thérapeutique au dernier suivi.

Survie globale de la population d'étude

Les figures 2A à 2C illustrent la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) et le

temps jusqu'au traitement suivant (TTNT). La probabilité de PFS diminuait progressivement au cours du suivi, avec des taux estimés à 92 %, 78 % et 67 % à 12, 24 et 36 mois, respectivement, et une médiane de PFS estimée à 2 070 jours (~68 mois).

Figure 2A – Survie sans progression (PFS)

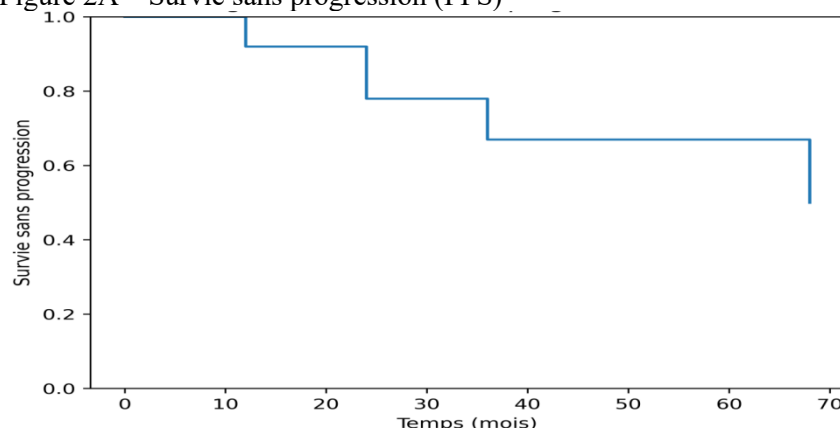


Figure 2A. Survie sans progression (PFS) selon la méthode de Kaplan-Meier

Survie globale (OS)

La probabilité de survie globale était de 98 % à 12 mois, 89 % à 24 mois et 89 % à 36 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse. Ce résultat doit être

interprété avec prudence en raison du nombre limité de décès observés et de l'imaturité relative des données de survie pour les patients inclus les plus récemment.



Figure 2B – Survie globale (OS)

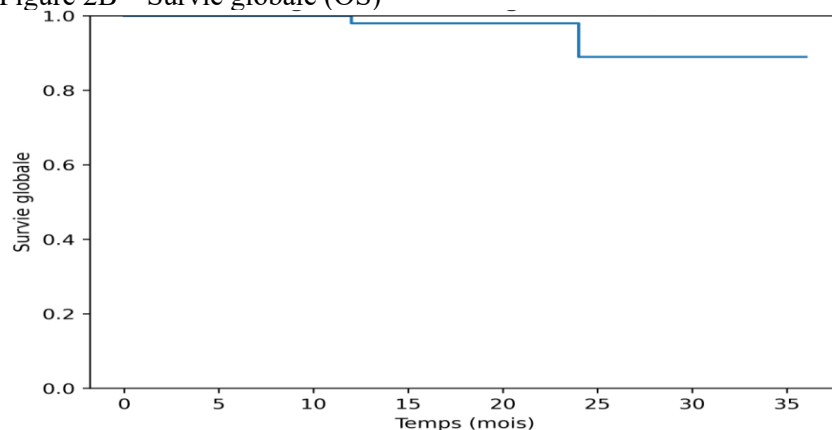


Figure 2B. Survie globale de la population d'étude selon la méthode de Kaplan Meier

Temps jusqu'au traitement suivant (TTNT)
La probabilité de non-initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique était estimée à 92 % à 12 et

24 mois et à 75 % à 36 mois. La médiane du TTNT était estimée à 2 100 jours ($\approx$ 69 mois) (Figure 2C).

Figure 2C – Temps jusqu'au traitement suivant (TTNT)

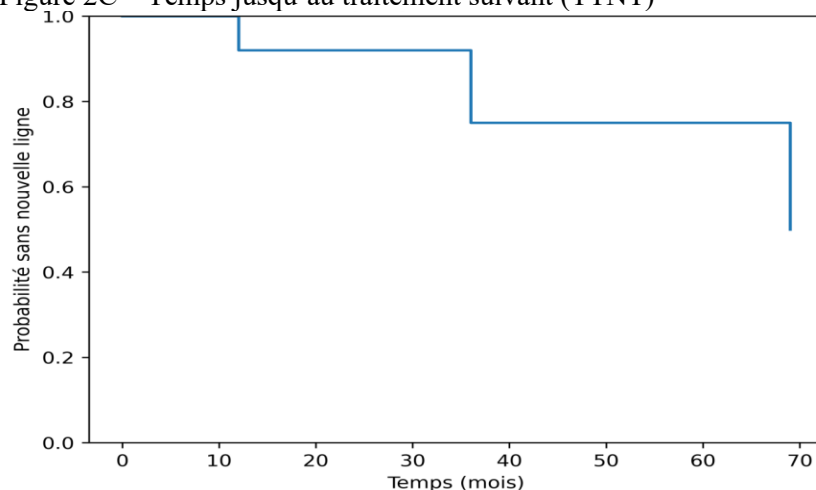


Figure 2C. Temps jusqu'au traitement suivant selon la méthode de Kaplan-Meier

Facteurs associés à la survie globale
Pour la survie sans progression (PFS), seul l'âge a émergé comme facteur

significativement associé à une diminution de la PFS (HR = 1,07 par an ; IC95 % [1,01–1,13] ; $p = 0,027$), tableau 6.



Tableau 6. Analyse bivariée et multivariée des facteurs associés à la survie

Critères	Variable	Comparaison	Analyse bivariée HR (IC95%)	p	Analyse multivariée HR (IC95%)	P
PFS	Âge (par année)	–	1,07 (1,01-1,13)	0,023	1,07 (1,01-1,13)	0,027
	Cytogénétique défavorable	vs standard	1,31 (0,41-4,15)	0,648	1,95 (0,50-7,64)	0,336
	Insuffisance rénale	vs fonction rénale normale	1,99 (0,70-5,67)	0,200	2,03 (0,55-7,47)	0,287
TTNT	Âge (par année)	–	1,04 (0,99-1,10)	0,113	1,06 (1,00-1,12)	0,034
	Cytogénétique défavorable	vs standard	1,65 (0,48-5,64)	0,423	1,88 (0,49-7,26)	0,359
	Insuffisance rénale	vs fonction rénale normale	3,13 (0,88-11,12)	0,077	3,96 (0,90-17,47)	0,069

En analyse bivariée, seul l'âge était significativement associé à la survie sans progression. Aucune variable n'était significativement associée au temps jusqu'au traitement suivant. En analyse multivariée, seul l'âge, analysé comme variable continue, restait significativement associé à une diminution de la survie sans progression (HR = 1,07 ; IC95 % [1,01–1,13] ; p = 0,027) et du temps jusqu'au traitement suivant (HR = 1,06 ; IC95 % [1,00–1,12] ; p = 0,034), tandis que la cytogénétique défavorable et l'insuffisance rénale n'étaient pas significativement associées.

Discussion

La présente étude a décrit en pratique réelle les résultats observés en termes de survie sans progression (PFS), de survie globale (OS), de temps jusqu'au traitement suivant (TTNT), de tolérance et d'adaptations thérapeutiques chez les patients recevant un schéma de première ligne contenant du Daratumumab. Elle a également identifié les facteurs associés à la survie sans progression et au temps jusqu'au traitement suivant.

Elle apporte des données supplémentaires sur l'efficacité, la tolérance et la maintenabilité des schémas de première ligne à base de Daratumumab dans une population plus hétérogène que celle des essais randomisés

(16). Les essais pivots MAIA (D-Rd) et ALCYONE (D-VMP) ont établi le bénéfice du Daratumumab en première ligne chez des patients non éligibles à l'autogreffe, généralement plus âgés, avec des critères d'inclusion stricts et un suivi protocolisé (3-4). L'âge médian était de 63 ans, soit une population plus jeune que celles de MAIA/ALCYONE dont la fragilité clinique demeurerait marquée par une forte charge comorbide (Charlson ≥ 5 chez 51,4 %), conformément aux travaux de l'IMWG sur l'évaluation gériatrique (15), une fréquence élevée d'atteintes CRAB (notamment insuffisance rénale et atteinte osseuse) et des trajectoires thérapeutiques plus individualisées. Malgré l'hétérogénéité de la population et l'absence de cadre expérimental strict, les résultats observés en termes de survie sans progression restent concordants avec ceux rapportés dans les essais MAIA et ALCYONE, confirmant le bénéfice du Daratumumab en pratique réelle (4).

Au-delà de l'efficacité, les schémas à base de Daratumumab montrent une bonne maintenabilité en pratique réelle, grâce à des adaptations progressives permettant la poursuite du traitement malgré les effets indésirables. Cette flexibilité thérapeutique,



peu reflétée dans les essais randomisés, constitue un atout majeur en première ligne. Les résultats observés reflètent l'ensemble de la trajectoire thérapeutique des patients au cours du suivi, incluant les périodes de poursuite thérapeutique ou de maintenance lorsqu'elles étaient réalisées. Toutefois, compte tenu du caractère observationnel rétrospectif de l'étude, il n'est pas possible d'isoler l'effet propre de ces stratégies ni d'établir une relation causale avec les résultats observés.

Profil des patients : hétérogénéité et fragilité en vie réelle

Indépendamment de l'âge, la présente cohorte était caractérisée par une charge symptomatique élevée au diagnostic, avec des manifestations CRAB fréquentes et une proportion notable de stades ISS III, suggérant un profil biologique défavorable. Bien que l'évaluation cytogénétique ait été incomplète, comme en pratique réelle, la fréquence des anomalies défavorables observées souligne l'intérêt d'évaluer le Daratumumab dans des contextes pronostiques péjoratifs, peu représentés dans les essais (12-13).

Réponses thérapeutiques

Les réponses thérapeutiques observées dans notre cohorte témoignent d'une activité antimyéломateuse importante des schémas contenant du Daratumumab en première ligne. Le taux de réponse globale était de 93,2 %, avec 54 % de réponses complètes et 31 % de très bonnes réponses partielles. Malgré l'hétérogénéité de la population étudiée, la fréquence des comorbidités et la présence de facteurs pronostiques défavorables, ces résultats restent globalement cohérents avec ceux rapportés dans les essais pivots évaluant le Daratumumab en première ligne (3-6). La profondeur des réponses observées suggère ainsi que les bénéfices obtenus dans les essais cliniques peuvent être reproduits en pratique réelle chez des patients moins sélectionnés

Efficacité

Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) : cohérence globale avec MAIA/ALCYONE

Malgré une pratique moins standardisée, les taux de PFS à 12, 24 et 36 mois, respectivement de 92 %, 78 % et 67 %, ainsi qu'une médiane estimée à 68 mois, témoignent d'un contrôle durable de la maladie. Malgré

une population plus hétérogène et des adaptations thérapeutiques fréquentes, ces résultats restent globalement concordants avec ceux rapportés dans les essais MAIA et ALCYONE, suggérant que les résultats observés avec le Daratumumab en première ligne peuvent être reproduits en pratique réelle (3-4). L'OS demeurerait élevée avec une médiane non atteinte au moment de l'analyse. Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence en raison du nombre limité d'événements observés, de l'immaturité relative des données de survie pour les patients inclus les plus récemment et de l'impact potentiel des traitements administrés après progression (3-6).

TTNT : critère pragmatique en vie réelle

Le TTNT médian estimé à 69 mois et la forte probabilité de non-initiation d'une seconde ligne à 24 mois (92 %) soulignent la maintenabilité prolongée des schémas contenant du Daratumumab. Ce critère, peu rapporté dans les essais pivots, apporte une information complémentaire pertinente en pratique réelle en intégrant à la fois l'efficacité, la tolérance et la capacité à maintenir le traitement sur le long terme (7).

Tolérance et trajectoires thérapeutiques : infections au premier plan, mais continuité souvent préservée

La tolérance était dominée par des événements infectieux, fréquents chez des patients âgés, comorbides et immunodéprimés, possiblement liés à l'immunomodulation induite par le Daratumumab. Ces résultats soulignent l'importance des stratégies de prévention infectieuse et de surveillance immunologique conformément aux recommandations de gestion des toxicités des nouveaux agents dans le myélome multiple (18). Notre approche, distinguant hospitalisations et complications ambulatoires et intégrant leur impact sur les adaptations thérapeutiques, apporte une vision plus opérationnelle que les critères de toxicité $\geq$ grade 3 des essais. Malgré ces toxicités, la continuité thérapeutique a le plus souvent été maintenue grâce à des adaptations, illustrant la maniabilité des schémas au Daratumumab en pratique réelle (3-6).

Les résultats observés reflètent l'ensemble de la trajectoire thérapeutique des patients au cours du suivi, incluant les périodes de poursuite thérapeutique ou de maintenance



lorsqu'elles étaient réalisées. Toutefois, compte tenu du caractère observationnel rétrospectif de l'étude et de l'absence de groupe comparateur, il n'est pas possible d'isoler l'effet propre de la maintenance ni d'établir une relation causale entre celle-ci et les résultats observés.

Facteurs pronostiques : résultats exploratoires

Dans la présente étude, l'âge apparaît comme le principal facteur associé à un raccourcissement de la PFS et du TTNT. Cette association, observée dès l'analyse bivariable et confirmée en analyse multivariée, souligne le rôle de la fragilité liée à l'âge dans l'évolution de la maladie en pratique réelle.

En analyse bivariable, seul l'âge était significativement associé à la survie sans progression, sans association significative observée pour les autres variables étudiées ni pour le temps jusqu'au traitement suivant.

L'absence d'association significative avec les anomalies cytogénétiques défavorables ou l'insuffisance rénale doit être interprétée avec prudence, compte tenu de la taille limitée de l'échantillon, du nombre restreint d'événements et de la disponibilité incomplète des données, notamment cytogénétiques.

Limites et forces

Les limites de cette étude incluent son caractère rétrospectif et monocentrique, l'hétérogénéité des schémas thérapeutiques, la réduction d'effectif pour les analyses multivariées ainsi que l'exhaustivité limitée des données cytogénétiques. Par ailleurs, la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse et doit être interprétée avec prudence en raison du nombre limité d'événements observés et de l'immaturité relative des données de survie pour les patients inclus les plus récemment.

La force de cette étude repose sur une cohorte de pratique réelle, avec une évaluation originale de la tolérance intégrant les événements ambulatoires, les hospitalisations et le TTNT. Elle apporte également des données sur la maintenabilité des schémas contenant du Daratumumab dans une population plus hétérogène que celle habituellement incluse dans les essais cliniques.

Conclusion

Dans cette cohorte de pratique réelle de patients traités en première ligne par un

schéma contenant du Daratumumab, un contrôle prolongé de la maladie a été observé, avec des résultats favorables en termes de PFS, d'OS et de TTNT. Malgré une population hétérogène, comorbide et souvent symptomatique, les résultats demeurent globalement cohérents avec ceux rapportés dans les essais cliniques MAIA et ALCYONE. La tolérance était principalement marquée par les infections, soulignant l'importance des stratégies de prévention et de surveillance. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour mieux caractériser les déterminants de la tolérance, de la maintenabilité et des trajectoires thérapeutiques en pratique réelle.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Contribution des auteurs

Francis Nsinzari Etosi : conception de l'étude, structuration de la base de données, analyses statistiques, rédaction du manuscrit

Claire Calmettes : supervision méthodologique, validation des analyses statistiques et relecture critique du manuscrit

Jean-François Konde Disonama, Gorby Ndaie, Pierrot Litite Lebughe, Jenny Mbuyi : rédaction, interprétation des résultats initiales, révision critique du contenu intellectuel

Ernest Kiswaya Sumaili : corrections méthodologiques, suggestion de l'analyse statistique, relecture du manuscrit

Ado Mavinga, Denis Matanda, Serge Kabamba Muamba, Christophe Badibanga Mulumba : interprétation des résultats, rédaction, correction du manuscrit

Jean-Marie Muamba Mbuyi : supervision et soutien institutionnel.

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Références

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016 ; **43** : 676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018 ;**93** (8) :981–1114.



3. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019 ;**380** (22):2104–2115. doi: 10.1056/NEJMoa1817249
4. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, *et al.* Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018 ;**378** (6) :518–528. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
5. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, *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**: 29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
6. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, *et al.* Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2024; **390**: 301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054.
7. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, *et al.* Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016 ;**175** (2) :252–264.
8. Möller MD, Gengenbach L, Graziani G, Greil C, Wäsch R, Engelhardt M. Geriatric assessments and frailty scores in multiple myeloma patients: a needed tool for individualized treatment? *Curr Opin Oncol* 2021; **33**: 648-657. doi:10.1097/CCO.0000000000000792.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, *et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; **15**: e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 ;**40** (5) :373–383.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
12. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, *et al.* Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
13. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, *et al.* Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007 ; **109** : 3489-3495. doi :10.1182/blood-2006-08-040410.
14. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 ; **20** : 1467-1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
15. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, *et al.* Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; **125**: 2068-2074. doi:10.1182/blood-2014-12-615187.v
16. Dhakal B, Einsele H, Schechter JM, Deraedt W, Lendvai N, Slaughter A *et al.* Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and 1-3 Prior Lines of Therapy: Optum



- Database. *Cancer Med* 2025;**14**: e71093. doi: 10.1002/cam4.71093.
17. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, *et al.* Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3113-3120. doi:10.1200/JCO.2005.04.7779.
18. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; **32**: 1542-1560. doi:10.1038/s41375-018-0040-1.
19. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, *et al.* Efficacy and safety of one weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; **116**: 4745-4753. doi: 10.1182/blood-2010-07-294983.

Comment citer cet article : Etosi FN, Ndaie G, Diasonama JFK, Calmettes C, Mbuyi J, Lebughe PL, *et al.* Efficacité, tolérance et maintenabilité des schémas de première ligne à base de Daratumumab en pratique réelle dans le myélome multiple : une étude observationnelle de cohorte rétrospective. *Ann Afr Med* 2026; **19** (4): e7326-e7340. <https://dx.doi.org/10.4314/aamed.v19i4.9>.