



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Séquençage haut débit ciblé d'un panel d'altérations moléculaires dans la prise en charge du myélome multiple

Adopté par le Collège le 16 octobre 2025

Table des figures

Figure 1. Place du SHD ciblé pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM, proposée par la HAS	8
Figure 2. Critères diagnostiques SLiM-CRAB	9
Figure 3. Types d'altérations moléculaires identifiées dans le MM	11
Figure 4. Fréquence des altérations moléculaires dans le MM	11
Figure 5. Traitements utilisés dans la prise en charge du MM	12
Figure 6. Les étapes de réalisation du SHD ciblé	14
Figure 7. Place du SHD ciblé pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM, proposée par la HAS.	52

Table des tableaux

Tableau 1. Documents retenus à l'issue de la sélection de la littérature synthétique.	19
Tableau 2. Recommandations de bonnes pratiques - Sélection des altérations moléculaires à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS.	26
Tableau 3. Résumé des revues systématiques avec méta-analyses.	30
Tableau 4. Etudes sur les performances diagnostiques du SHD.	36
Tableau 5. Etudes en cours sur l'utilisation de la MRD pour guider le traitement du MM.	53

Descriptif de la publication

Titre	Séquençage haut débit ciblé d'un panel d'altérations moléculaires dans la prise en charge du myélome multiple
Méthode de travail	Analyse de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, analyse de la littérature ciblée sur les performances diagnostiques du SHD ciblé, consultation d'experts, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé
Objectif(s)	Évaluation de la technique en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie
Cibles concernées	Professionnels de santé, usagers du système de santé, industriels, institutionnels
Demandeur	Direction générale de l'offre de soins (DGOS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Audrey NGANBOU (cheffe de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Cédric CARBONNEIL (chef de service) et avec la contribution de Louise TUIL et Pascale POCHOLLE (assistantes, SEAP).
Recherche documentaire	Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste), sous la responsabilité de Frédérique PAGES (cheffe du service documentation - veille).
Auteurs	Audrey NGANBOU, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Cédric CARBONNEIL, chef de service, SEAP.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 16 octobre 2025
Actualisation	
Autres formats	Les illustrations présentées dans ce rapport ont été réalisées avec BioRender

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – octobre 2025 – ISBN : 978-2-11-179592-1

Sommaire

Résumé	5
1. Contexte	9
2. Périmètre et méthode d'évaluation	15
3. Résultat de l'analyse de la littérature	19
4. Altérations moléculaires à rechercher dans le MM (Q1)	21
5. Utilité clinique de la recherche de la MRD (Q2)	29
6. La place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM (Q3)	34
7. Conditions de réalisation spécifiques au MM (Q4)	40
8. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées	43
9. Synthèse du point de vue de l'institution publique sollicitée	48
10. Conclusions	49
Références bibliographiques	55
Participants	58
Abréviations et acronymes	59

Résumé

Contexte - objectifs

Le myélome multiple (MM) est la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes. Le MM affecte principalement les personnes âgées. La détection d'altérations moléculaires joue un rôle essentiel dans la prise en charge du MM, en vue d'établir le pronostic et d'adapter le traitement des patients. Le MM est une maladie hétérogène avec un pronostic intermédiaire. Le taux de survie à 5 ans varie entre 40 % à 84 % selon le niveau de risque du patient, déterminé par plusieurs critères, notamment les altérations moléculaires.

La présente évaluation s'intègre dans le programme pluriannuel d'évaluations des actes onéreux inscrit au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) en vue d'une prise en charge pérenne en droit commun (NABM/CCAM).

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt du recours au séquençage haut débit (SHD) ciblé dans la prise en charge du MM. Il s'agit de définir :

1. les altérations moléculaires à rechercher dans le MM ;
2. l'utilité clinique de la recherche de la maladie résiduelle minimale (MRD) ;
3. la place du SHD ciblé dans la prise en charge en soins courants du MM.

Méthode

La méthode utilisée pour la présente évaluation est basée sur :

1. une analyse de la littérature synthétique ainsi qu'une analyse des études sur les performances diagnostiques du SHD ciblé identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ;
2. l'identification du (a) niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations moléculaires établis par les classifications OncoKB ou TOPOGRAPH, (b) des avis favorables de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé ;
3. le recueil du point de vue individuel d'experts ;
4. le recueil du point de vue collectif des parties prenantes (organismes professionnels, des associations de patients et d'usagers concernés par le sujet) ;
5. le recueil des remarques d'une institution publique de santé.

Au total, dix-neuf documents ont été retenus, incluant quatre revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyses (MA) et dix recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP), ainsi que cinq études sur les performances diagnostiques du SHD ciblé.

Résultats - Conclusions

Altérations moléculaires à rechercher dans le MM

➔ Valeur pronostique

Les altérations à haut risque identifiées dans la littérature sont :

- del(17p) ;

- t(4 ;14)(p16;q32) / IGH-FGFR3(NSD2)¹ ;
- t(14;16)(q32;q23) / IGH-MAF ;
- del(1p32) mono-allélique ;
- del(1p32) bi-allélique ;
- gain(1q21), l'amplification(1q21) ;
- t(14;20)(q32;q11) / IGH-MAFB ;
- mutation *TP53*.

La présence isolée d'une del(17p), d'une mutation *TP53* ou d'une del(1p32) bi-allélique constitue un facteur pronostique de haut risque dans le MM. D'après les recommandations les plus récentes (2025), la fraction clonale cancéreuse de la del(17p) doit être supérieure ou égale à 20 % pour être classée à haut risque.

La del(1p32) mono-allélique, n'entraîne un haut risque que si elle coexiste avec un gain(1q21) ou une amplification(1q21).

Les translocations t(4 ;14), t(14 ;16) ou t(14 ;20) ne sont considérées à haut risque que lorsqu'elles sont associées à un gain(1q21), une amplification(1q21) ou une del(1p32) mono-allélique.

L'inactivation bi-allélique de *TP53* est considérée comme une altération à ultrahaut risque.

La translocation t(11;14)(q13;q32) / IGH-CCND1 est un facteur de risque standard ou intermédiaire.

➔ Utilité thérapeutique

Chez les patients présentant des altérations moléculaires à haut risque, il est recommandé de proposer :

- dans six RBP, le recours à une double autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH) chez les patients éligibles ;
- dans trois RBP, l'utilisation du bortézomib en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

Le vénétoclax est recommandé chez les patients en rechute ou réfractaire aux traitements qui présentent une translocation t(11 ;14) dans quatre RBP, mais plus dans la RBP la plus récente. Par ailleurs, le vénétoclax ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du MM. Par conséquent, il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT dans cette indication.

A ce jour, aucun médicament n'a reçu un avis de la CT mentionnant une altération moléculaire dans le MM.

L'ACSH ne relevant pas des domaines d'évaluation de la HAS, aucun avis spécifique n'a été émis à son sujet. Néanmoins, étant donné que ce traitement est essentiel dans la prise en charge du MM, il est important de la prendre en compte dans cette évaluation.

Au total, la HAS estime que la réalisation du SHD ciblé à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO) est justifiée dans la prise en charge du MM, au moment du diagnostic et en cas de rechute, à des fins pronostiques et thérapeutiques. Le panel d'altérations moléculaires à rechercher est le suivant :

¹ Fusion des gènes *IGH* et *FGFR3* ou fusion des gènes *IGH* et *NSD2* (également appelé *MMSET* ou *WHSC1*).

- **del(17p), t(14;16) / IGH-MAF, t(4;14) / IGH-FGFR3(NSD2)², t(14;20) / IGH-MAFB, del(1p32) monoallélique, del(1p32) bi-allélique, gain(1q21), l'amplification(1q21) et la mutation TP53.**

La recherche des translocations t(14;16), t(4;14) et t(14;20) n'est généralement pas réalisée lors de la rechute, sauf si elle n'a pas été effectuée au moment du diagnostic.

Utilité clinique de la recherche de la MRD en soins courants

Il existe un *consensus* global dans la littérature synthétique concernant la valeur pronostique de la MRD dans le MM. Une MRD négative est associée à une augmentation de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS). Toutefois, **l'utilité thérapeutique de la MRD en soins courants, concernant l'arrêt, la modification ou la continuité des traitements reste à confirmer par des essais cliniques.**

Une RBP et deux des quatre des experts sollicités recommandent de conserver le prélèvement de MO pour une identification ultérieure du réarrangement V(D)J par SHD.

Au total, la HAS ne recommande pas la recherche de la MRD en soins courants dans le MM, en état actuel des connaissances.

La HAS recommande de conserver le prélèvement de MO initial pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J par SHD.

Place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM

Concernant la détection des altérations moléculaires, le taux de concordance positif :

- entre le **SHD** et la **Fluorescence in situ hybridization (FISH)** était compris entre **92 %** et **100 %** pour la détection des **translocations IGH** ;
- entre le **SHD** et les **puces à ADN** (SNP array) était de **97 %** pour la détection des **anomalies du nombre de copies** (CNV) ;
- entre le **SHD** et le **Whole genome sequencing** (WGS) était de **99 %** pour la détection des **CNV**.

Concernant la MRD, elle est recherchée par SHD ou par *Next Generation Flow* (NGF), à un seuil compris entre 10^{-5} et 10^{-6} . Le seuil optimal de détection de la MRD par SHD est de 10^{-6} .

² Fusion des gènes *IGH* et *FGFR3* ou fusion des gènes *IGH* et *NSD2* (également appelé *MMSET* ou *WHSC1*).

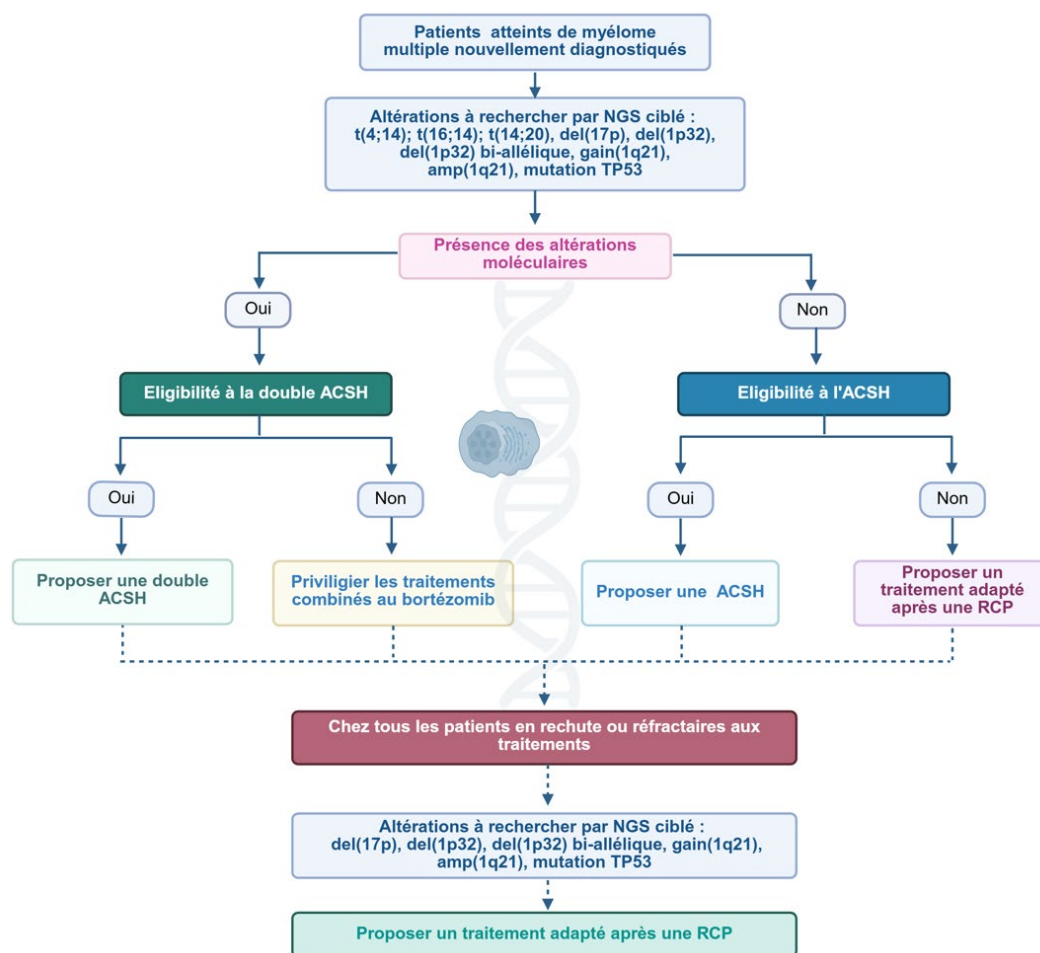


Figure 1. Place du SHD ciblé pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM, proposée par la HAS

Conditions de réalisation spécifiques au MM

Les analyses moléculaires dans le MM sont réalisées à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO). Un tri des plasmocytes sur billes magnétiques *CD138+* doit être effectué dans un délai de 48 heures après le prélèvement.

Qualifications requises pour la réalisation des analyses moléculaires dans le MM

L'aspiration de la MO doit être réalisée par un clinicien hématologue ou un biologiste médical.

Le tri des plasmocytes doit être effectué par un biologiste médical spécialisé en hématologie et immunologie ou par un technicien de laboratoire, sous la supervision du biologiste.

La réalisation du SHD dans le MM doit être assurée par les laboratoires de biologie moléculaire accrédité par le Comité français d'accréditation (Cofrac) ou engagé dans une démarche d'accréditation (sur une ligne de portée de génétique somatique pour les structures d'anatomocytopathologie).

1. Contexte

1.1. Historique de la demande

La DGOS a saisi la HAS pour engager un cycle pluriannuel d'évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé en oncologie somatique. Ces actes sont actuellement inscrits au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). Leur évaluation est ainsi réalisée en vue du transfert vers une prise en charge financière pérenne de droit commun de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et de la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

La présente évaluation porte sur l'examen d'un panel de gènes par séquençage haut débit (SHD) ciblé dans la prise en charge du myélome multiple.

1.2. Le myélome multiple

Le myélome multiple (MM) est caractérisé par une prolifération tumorale de plasmocytes clonaux qui envahissent la moelle osseuse (MO). Le MM est précédé par deux états prémyélomateux asymptomatiques : la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) et un stade plus avancé appelé MM indolent (1). Le diagnostic du MM repose sur un faisceau de critères impliquant :

1. la détection d'au moins 10 % de plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse ;
2. la présence d'un ou plusieurs biomarqueurs de malignité dits « SLiM » ;
3. les critères « CRAB » (2) (Figure 2).

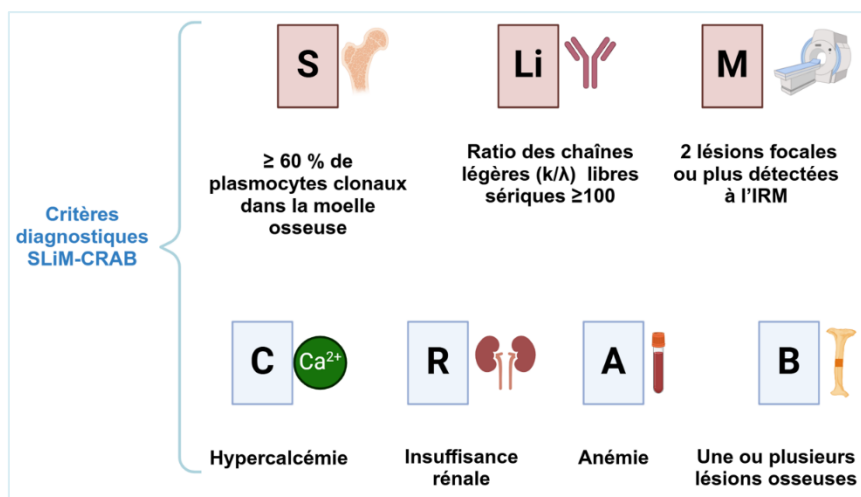


Figure 2. Critères diagnostiques SLiM-CRAB

Données épidémiologiques

Le MM est la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes, représentant 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes. En France, environ 5 400 nouveaux cas de MM sont diagnostiqués chaque année, avec une prédominance masculine (sex ratio de 1,1 à 1,5). Le MM affecte principalement les personnes âgées, un tiers des patients ayant plus de 75 ans au moment du diagnostic (2). Chaque année, 1 à 2 % des GMSI et environ 10 % des MMI progressent vers un MM (1).

Altérations moléculaires

La détection des altérations moléculaires joue un rôle essentiel dans la prise en charge du MM, en particulier pour évaluer le pronostic et adapter le traitement des patients (3).

Le paysage génomique du MM est hétérogène (Figure 3) ci-après ; deux principales entités génétiques ont été initialement décrites dans le MM. La première est caractérisée par un **caryotype hyperdiploïde**, défini par la présence d'un minimum de deux trisomies affectant principalement les chromosomes impairs. La seconde correspond à un **caryotype non hyperdiploïde**, marqué par des **translocations impliquant le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGH) sur le chromosome 14q32**. L'hyperdiploïdie concerne environ 50 % des cas de MM, tandis que les translocations IGH sont retrouvées dans environ 40 % des cas. Toutefois, ces deux entités ne sont pas mutuellement exclusives, environ 16 % des cas présentent des caractéristiques cytogénétiques communes aux deux groupes(1).

Les translocations IGH correspondent à cinq translocations canoniques, généralement mutuellement exclusives (1, 4) :

- t(4 ;14)(p16,q32) / *IGH-FGFR3(NSD2)*³ ;
- t(14;16)(q32;q23) / *IGH-MAF* ;
- t(14;20)(q32;q11) / *IGH-MAFB* ;
- t(11;14)(q13;q32) / *IGH-CCND1* ;
- t(6;14)(p21;q32) / *IGH-CCND3*.

L'hyperdiploïdie et les translocations IGH sont des anomalies primaires qui peuvent survenir dès les stades précurseurs du MM (GMSI et MM indolent). La progression vers un MM s'accompagne d'altérations moléculaires supplémentaires, telles que des anomalies du nombre de copies (CNV) et des mutations (5) (Figure 4). Les rechutes de MM s'accompagnent d'une augmentation des altérations secondaires, leurs fréquences pouvant atteindre 80 % pour le gain(1q21) et 33 % pour la del(17p) (1, 3).

Pronostic

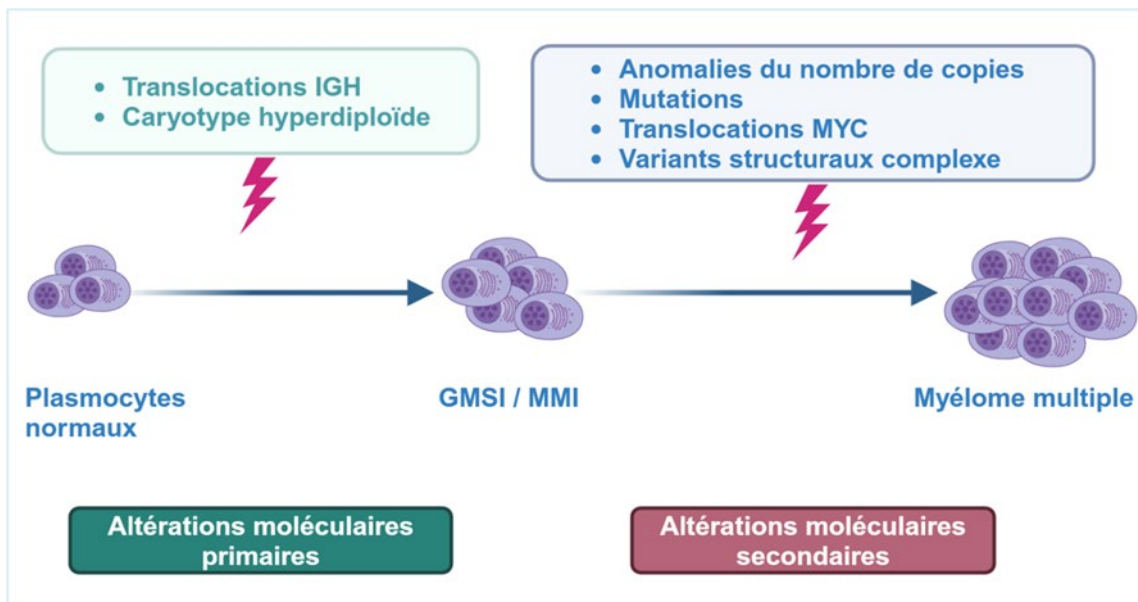
Le pronostic de la maladie est établi en fonction de plusieurs critères regroupés sous forme de scores. Parmi ces critères figurent les altérations moléculaires, les taux de lactate déshydrogénase, la bêta-2 microglobuline et l'albumine (1, 2).

Le MM multi-hit est défini par la présence d'au moins deux altérations moléculaires à haut risque.

La définition du MM multi-hit ne fait pas l'objet d'un *consensus* clair. Le MM multi-hit concerne moins de 10 % des patients et est associé à un pronostic défavorable, avec une survie médiane de 15,4 mois (6). Plusieurs scores pronostiques sont disponibles, mais ils sont limités par des discordances entre classifications, une faible spécificité et une prise en compte insuffisante du MM multi-hit (2, 7).

Le MM est une maladie hétérogène, certains patients progressent rapidement, tandis que d'autres survivent plus de 10 ans. Le taux de survie à 5 ans est de 84 % pour les patients à risque standard, de 62 % pour les patients à risque intermédiaire et de 40 % pour ceux à haut risque, selon leur profil moléculaire et biochimique (3). Globalement, le MM a un pronostic intermédiaire avec un taux de survie de 60 % (8).

³ Fusion des gènes *IGH* et *FGFR3* ou fusion des gènes *IGH* et *NSD2* (également appelé *MMSET* ou *WHSC1*).



GMSI : gammapathie monoclonale de signification indéterminée ; MMI : myélome multiple indolent

Figure 3. Types d'altérations moléculaires identifiées dans le MM

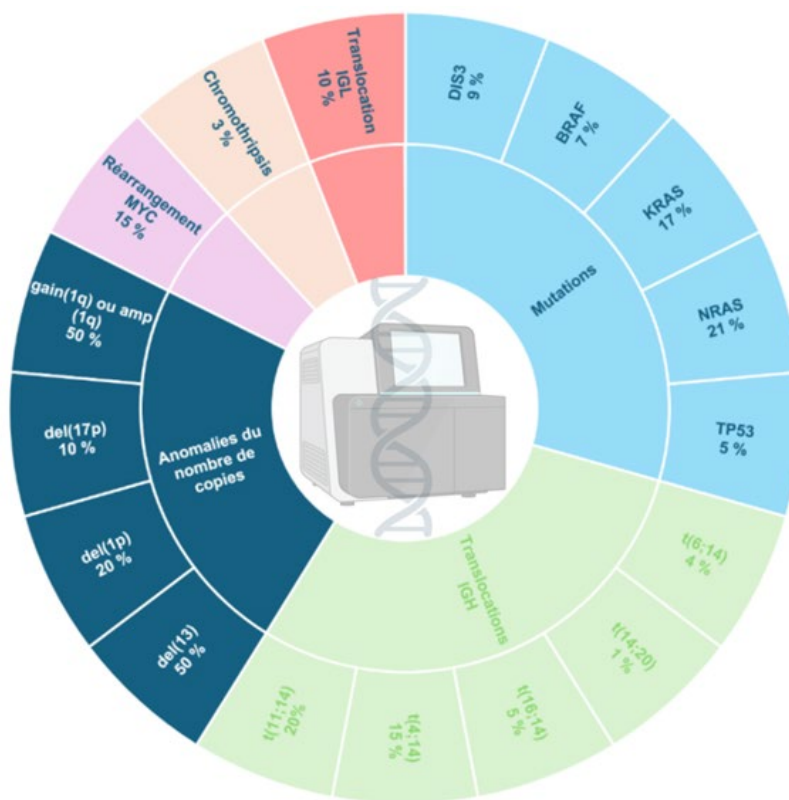


Figure 4. Fréquence des altérations moléculaires dans le MM

Traitement

La stratégie de traitement de première ligne du MM dépend de l'éligibilité du patient à une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les patients éligibles au traitement intensif sont les patients dits « *fit* », généralement âgés de moins de 70 ans et présentant un bon état général (2). Les traitements utilisés sont résumés dans la Figure 5 ci-dessous (5, 9).

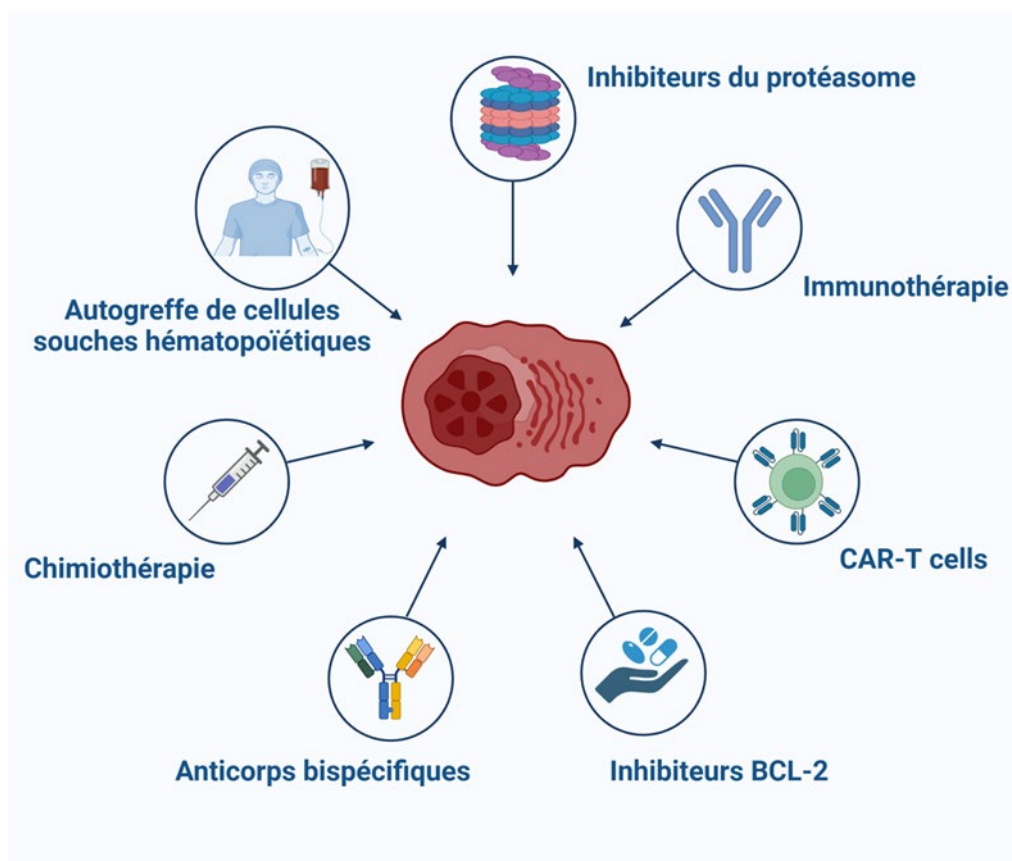


Figure 5. Traitements utilisés dans la prise en charge du MM

Evaluation de la réponse thérapeutique

Malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques, le MM reste marqué par des rechutes répétées. Les rechutes répétées suggèrent la persistance d'une petite population de cellules myélomateuses cliniquement significatives, connue sous le nom de **maladie résiduelle minimale (MRD)** (10). En 2016, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a intégré la MRD parmi les critères d'évaluation de la réponse aux traitements chez les patients en réponse complète (11). La réponse complète est définie par :

1. une absence de détection de la protéine monoclonale par immunofixation sur le sérum et les urines ;
2. une disparition complète des plasmocytomes des tissus mous ;
3. une présence de moins de 5 % de plasmocytes dans les prélèvements de MO (11).

1.3. Techniques de génétique moléculaire utilisées dans la prise en charge du MM

1.3.1. Principes généraux des analyses moléculaires dans le MM

Les analyses moléculaires du MM sont réalisées sur un prélèvement de MO (1, 12). Les prélèvements sont à envoyer au laboratoire dans un délai de 24 heures après l'aspiration (13). Un bon prélèvement de MO devrait contenir entre 10 à 15 % de plasmocytes (1, 14). Un tri de plasmocytes sur billes magnétiques *CD138+* est nécessaire avant la réalisation des analyses (1, 13, 15). Le tri des plasmocytes est à effectuer dans les 48 heures qui suivent le prélèvement(1). La qualité de la fraction *CD138+* est évaluée par cytopspin suivi d'une coloration au May-Grünwald Giemsa (1).

Idéalement, l'ensemble des analyses diagnostiques et pronostiques devrait être réalisé sur un seul prélèvement de MO afin de réduire la douleur du patient (15).

1.3.2. Techniques d'identification des altérations moléculaires

Les altérations moléculaires peuvent être détectées par différentes techniques, en fonction du type d'altération recherché.

Techniques cytogénétiques

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour rechercher des altérations cytogénétiques :

- la FISH est la technique de référence pour l'identification des altérations cytogénétiques (12, 16). Cette technique utilise des sondes fluorescentes pour détecter des anomalies chromosomiques spécifiques, telles que les CNV et les translocations génétiques. La FISH est limitée à une analyse ciblée, elle nécessite, par conséquent, de nombreuses sondes rendant le processus coûteux et long lorsque de multiples altérations sont recherchées (1, 3, 13) ;
- des techniques alternatives à la FISH, comme les puces à ADN (*SNParray*, *CGHarray*) sont utilisées pour détecter les CNV (1, 3).

Techniques génomiques

Plusieurs techniques de séquençage génomique peuvent être utilisées, notamment le séquençage très haut débit pour l'analyse du génome entier⁴ tels que le *Whole Genome Sequencing* (WGS) et l'*Optical Genome Mapping* (OGM)(1), ainsi que des techniques ciblées comme le SHD ciblé (1, 3).

Le SHD ciblé qui fait l'objet de cette évaluation s'appuie sur le multiplexage des cibles. Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon, à condition de disposer d'une quantité suffisante de matériel d'ADN ou d'ARN. Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN ou d'ARN. C'est leur alignement et la comparaison avec des bibliothèques de séquences génomiques de référence qui permet de déterminer la présence ou non d'altérations moléculaires dans le génome cible du patient. L'exploitation des résultats obtenus par SHD est ensuite effectuée grâce à des logiciels d'analyse de données en bio-informatique (17). La Figure 6 ci-après présente les étapes de réalisation du SHD.

⁴ [Plan France Médecine Génomique 2025 – PFMG 2025](#)

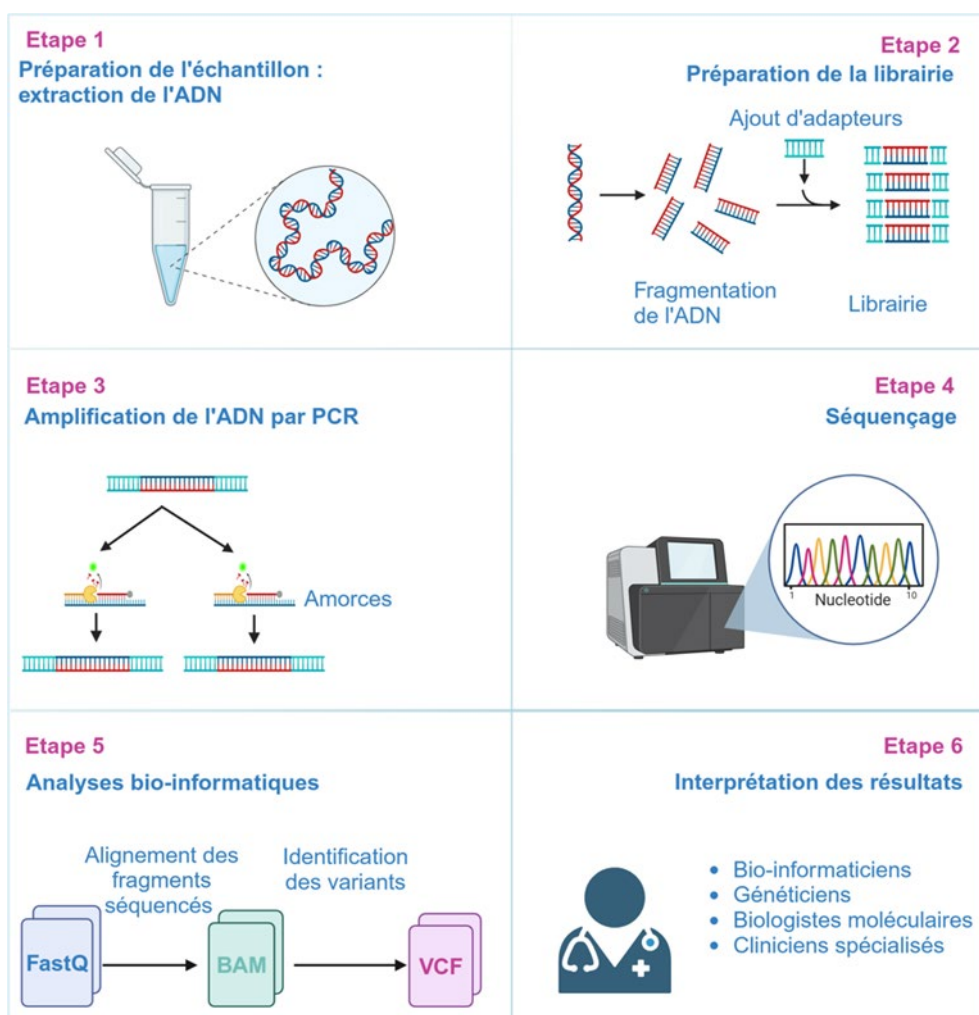


Figure 6. Les étapes de réalisation du SHD ciblé

1.3.3. Techniques de détection de la MRD

La recherche de la MRD sur un prélèvement de MO repose sur deux approches (11) :

- **la cytométrie en flux** utilise des marqueurs fluorescents, émettant chacun une couleur spécifique pour détecter des marqueurs de surface permettant de différencier les plasmocytes normaux des plasmocytes clonaux ;
- **les techniques moléculaires :**

L'évaluation de la MRD par techniques moléculaires consiste à identifier les réarrangements monoclonaux des gènes *IGHV*, *IGHD* et *IGHJ* au sein des trois *loci* des immunoglobulines *IGH*, *IGK* et *IGL*, qui génèrent des combinaisons V(D)J spécifiques à chaque lymphocyte B (10). L'ASO-PCR et le SHD sont utilisés pour identifier les réarrangements V(D)J (18).

Les séquences identiques, appelées clonotypes, sont considérées comme des marqueurs de clonalité lorsqu'elles atteignent une fréquence supérieure ou égale à 5 % et peuvent ensuite être utilisées pour le suivi de la MRD (19).

L'utilisation de techniques moins invasives, comme la spectrométrie de masse sur sang périphérique, sont en cours de développement pour la recherche de la MRD (20, 21). Par ailleurs, des techniques d'imageries comme la PET-CT, sont utilisées pour mieux refléter l'hétérogénéité spatiale du MM (20).

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1. Objectifs et périmètre

L'objectif de cette évaluation est de déterminer les altérations moléculaires à analyser dans le MM ainsi que l'utilité clinique de recherche de la MRD.

Ce rapport doit évaluer l'intérêt et la place du SHD ciblé pour détecter ces altérations et la MRD, en le comparant aux autres techniques de biologie moléculaire utilisées en soins courants.

Quatre questions d'évaluation ont été formulées en conséquence, à savoir :

- **question 1 (Q1)** : Quelles altérations moléculaires doivent être recherchées dans le MM, à quel moment de la prise en charge et pour quelle utilité clinique ?
- **question 2 (Q2)** : Quelle est l'utilité clinique de la recherche de la MRD ?
- **question 3 (Q3)** : Pour la détection de ces altérations et de la MRD, quel est l'intérêt et la place du SHD ciblé vis-à-vis des autres techniques ?
- **question 4 (Q4)** : Quelles sont les conditions de réalisation spécifiques des analyses moléculaires dans le MM ?

Ce rapport n'a en revanche pas pour objectif de définir les conditions générales de réalisation du séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes. Celles-ci sont d'ores et déjà encadrées par l'accréditation par le Comité français d'accréditation (Cofrac) (17). Ces conditions de réalisation seront en outre précisées dans un rapport dédié qui sera commun à tous les actes de séquençage haut débit ciblé évalués par la HAS.

2.2. Méthode

Ce rapport applique la procédure d'évaluation rapide adaptée⁵ des actes professionnels de la HAS. Il associe, ainsi, une recherche systématique ciblée et une analyse de la littérature à une consultation d'experts, de parties prenantes et une institution publique. L'ensemble des faits et opinions ainsi réunis ont été examinés par la CEDIag puis validés par le Collège de la HAS.

2.2.1. Recherche et sélection bibliographique

Stratégie de recherche

- ➔ **Sources** (cf. équations de recherche détaillées en annexe 1) :
 - Medline, Embase, Inahta database, Cochrane Library, LiSSa (n = 506) ;
 - sites internet professionnels et institutionnels (n = 66).
- ➔ Période : du 01/01/2015 au 28/07/2025⁶.
- ➔ Langues : anglais, français.

⁵ Haute Autorité de santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en oeuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_procedure_evaluation_rapide_actes_v1.pdf.

⁶ Une veille bibliographique sur la recommandation de l'*International Myeloma Society/International Myeloma Working Group* concernant la définition du myélome multiple à haut risque a été effectuée par le service documentation jusqu'au 19 juin 2025. Les parties prenantes et l'institut public de santé, sollicités le 12 juin 2025, ont été informés que cette recommandation serait intégrée au rapport.

Critères de sélection associés à la question 1 (Q1 ; altérations moléculaires à analyser)

L'identification des altérations moléculaires à analyser lors de la prise en charge du MM s'est conformée aux principes préétablis par la HAS pour l'ensemble des actes de SHD ciblé en génétique somatique des cancers (22).

Les critères de sélection suivants ont été appliqués aux publications identifiées par la recherche bibliographique mise en œuvre :

Population cible	Patients atteints de myélome multiple
Critères cibles	<ul style="list-style-type: none">– Altération validée par :<ul style="list-style-type: none">• des rapports d'évaluation technologique (HTA) ;• des revues systématiques (RS) avec ou sans une méta-analyse (MA) ;• des recommandations de bonnes pratiques (RBP).– Altération validée par les classifications ESCAT⁷, OncoKB ou Topograph.– Altération impliquée par une thérapie ciblée validée par la commission de la transparence (CT) de la HAS.

A noter, lorsque l'analyse par SHD ciblé conditionne le recours à un médicament disposant :

- d'un accès précoce : le test sera pris en charge par le RIHN, conformément à la législation en vigueur⁸. Par conséquent, les gènes concernés ne relèvent pas de la présente évaluation.
- d'un accès compassionnel [Autorisation d'accès compassionnel (AAC) et Cadre de prescription compassionnelle (CPC)], délivré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : les modalités de financement de ces tests sont en cours de définition. En outre, la HAS listera les gènes potentiellement concernés dans ce rapport, le cas échéant.

Critères de sélection associés à la question 2 (Q2 ; utilité clinique de la recherche de la MRD)

Population cible	Patients atteints de myélome multiple
Critères cibles	<ul style="list-style-type: none">– Recherche de la MRD pour :<ul style="list-style-type: none">• sa valeur pronostique ;• son utilité thérapeutique en soins courants, notamment pour l'arrêt, la modification ou la poursuite du traitement.– Patients éligibles pour la recherche de la MRD.– Fréquence de la mesure de la MRD.
Publications cibles	<ul style="list-style-type: none">– HTA.– RS avec ou sans MA, comprenant :<ul style="list-style-type: none">• des essais cliniques randomisés portant sur un nombre conséquent de patients nouvellement diagnostiqués (éligibles ou non à l'ACSH) ainsi que sur des patients en rechute ;• les indications de recherche de la MRD ;• la durée du suivi des patients.– RBP.

⁷ Pour rappel, la [classification de l'ESCAT](#) est composée de six tiers : I) cibles prêtes à l'utilisation dans les décisions cliniques de routine ; II) cibles expérimentales ; III) cibles hypothétiques ; IV) preuves précliniques d'actionnabilité ; V) développement de co-ciblages (combinaisons potentielles de thérapies) ; et VI) manque de preuves d'actionnabilité. En l'absence de classification française ou européenne, les classifications OncoKB (23) (USA) et Topograph (24) (Australie) ont été utilisées.

⁸ Décret n° 2024-290 du 29 mars 2024 relatif aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures.

Critères de sélection associés à la question 3 (Q3 ; la place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM)

Population cible	Patients atteints de myélome multiple
Intervention à évaluer	SHD ciblé
Comparateur	Les comparateurs varient selon l'altération recherchée : <ul style="list-style-type: none"> – Translocations : FISH ; – CNV : FISH, puces à ADN, MLPA, WGS ; – MRD : cytométrie en flux ou ASO-PCR.
Critères d'évaluation	Intérêt diagnostique : taux de concordance positif, taux de concordance négatif, sensibilité, spécificité et les seuils de détection entre le SHD ciblé et les comparateurs.
Schéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Littérature synthétique récente : rapport d'évaluation technologique (HTA), revue systématique avec ou sans méta-analyse. – Opinion d'experts : recommandation de bonnes pratiques professionnelles. – Recherche complémentaire de la littérature en cas de manque de données sur les performances diagnostiques du SHD ciblé.

SHD : Séquençage Haut Débit ; ASO-PCR : Allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction ; WGS : Whole genome sequencing ; FISH : Fluorescence in situ hybridization ; MLPA : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Critères de sélection associés à la question 4 (Q4 ; conditions de réalisation spécifiques au MM)

Population cible	Patients atteints de myélome multiple
Intervention	Toutes techniques d'analyses moléculaires
Critères d'évaluation	Conditions de réalisation spécifiques au MM
Publications cibles	HTA, RS, MA, RBP

Modalités de sélection bibliographique

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du *processus* de sélection est résumé dans les schémas en annexe 2.

2.2.2. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. La qualité des revues systématiques avec ou sans méta-analyse, a été évaluée avec l'**outil AMSTAR-2** (voir le tableau 4 en annexe 3). La qualité des études sur les performances diagnostiques du SHD ciblé a été évaluée avec l'**outil QUADAS-2** (voir les tableaux 18 et 19 en annexe 8).

2.2.3. Consultations externes

Experts

Le point de vue d'experts concernés par le sujet a été recueilli en sollicitant :

- un oncohématologue spécialisé dans la prise en charge du MM ;
- une cytogénéticienne ;
- deux anatomo-cytopathologistes.

Leur consultation s'est conformée aux exigences réglementaires en vigueur⁹ qui sont notamment rappelées dans le « Guide des déclarations d'intérêts et des gestions de conflits d'intérêts » de la HAS. Les liens d'intérêt des experts proposés à la HAS sont, ainsi, systématiquement analysés avant consultation éventuelle, afin de garantir la transparence et l'indépendance de l'évaluation à mener. En pratique, ces consultations sont conduites selon des modalités variées pouvant aller d'une réunion physique au sein de la HAS¹⁰ à une possible consultation à distance des interlocuteurs impliqués¹¹.

Cette sollicitation a été envoyée *via* un questionnaire le 06 mars 2025. Les experts ont répondu entre le 28 mars et le 22 avril 2025.

Les opinions, ainsi, recueillies sont retranscrites dans ce document, sous la forme d'une synthèse. Les retours complets des experts sont disponibles en annexe 9. Le compte rendu des réponses apportées au questionnaire est présenté en annexe 10.

Parties prenantes (décret n°2013-413 du 21 mai 2013)

Le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients et d'utilisateurs, interrogés en tant que parties prenantes, sera recueilli.

Pour les professionnels de santé, ont été sollicités :

- CNP d'hématologie qui comprend les sociétés savantes :
 - Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) ;
 - Société française d'hématologie (SFH) ;
 - Intergroupe Francophone du Myélome (IFM).
- CNP de biologie médicale (CNPBM) ;
- CNP d'oncologie (CNPO) ;
- CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (CNP-GCCM) qui comprend :
 - Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
 - Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ;
 - Groupe Francophone des cytogénéticiens hématologique (GFCH) ;
- CNP des pathologistes (CNPath).

Pour les associations de patients et d'utilisateurs, ont été sollicitées :

- Ligue contre le cancer ;
- Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M).

Les président(e)s des organismes professionnels et associations mentionnés ci-dessus ont été sollicités à l'aide d'un questionnaire leur permettant d'exprimer leur point de vue argumenté. Ce questionnaire était accompagné d'une version provisoire du rapport présentant le contexte d'évaluation, l'analyse de la littérature réalisée par la HAS, les opinions émises par les experts préalablement consultés ainsi que les conclusions provisoires formulées à l'issue de ces consultations d'experts.

Institution publique

Le point de vue de l'Institut National du cancer (INCa) a également été recueilli.

⁹ Code de la santé publique : articles L./R. 1451-1, L.1452-3 ; code de la sécurité sociale : articles R. 161-84 à 86.

¹⁰ Groupe de travail ou auditions successives.

¹¹ Relecture d'un rapport provisoire et réponses apportées à un questionnaire structuré et ouvert.

3. Résultat de l'analyse de la littérature

3.1. Sélection bibliographique

Au total, quatorze documents ont été retenus et analysés à l'issue de la sélection de la littérature synthétique (voir annexe 2). Parmi ces documents figurent :

- quatre revues systématiques (RS) avec méta-analyses (MA) ;
- dix recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP) ;

Le Tableau 1 ci-dessous présente les documents qui ont été sélectionnés.

Tableau 1. Documents retenus à l'issue de la sélection de la littérature synthétique.

Organisme ou auteurs		Année	Eléments retenus
Revues systématiques avec ou sans méta-analyses			
	Munshi <i>et al.</i> (23)	2020	Utilité clinique de la recherche de la MRD sur un prélèvement de MO.
	Landgren <i>et al.</i> (24)	2024	Utilité clinique de la recherche de la MRD sur un prélèvement de MO.
	Ye <i>et al.</i> (25)	2024	Détection de l'ADN circulant dans le MM en comparaison aux prélèvements de moelle osseuse. Recherche de la MRD.
	Khan <i>et al.</i> (26)	2024	Utilité thérapeutique du vénétoclax chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements présentant une translocation t(11 ;14).
Recommandations de bonnes pratiques			
France	Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes (GBMHM) (5)	2022	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD.
France	Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) (1)	2023	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD. Conditions de réalisation
Royaume-Uni	British Society of Hematology (BSH) (27)	2021	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD. Conditions de réalisation.
Europe	European Hematology Association et European Myeloma Network (EHA-EMN) (28)	2025	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD.
Europe	Rack <i>et al.</i> (13)	2019	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Conditions de réalisation.
Australie	Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (14)	2019	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse.

Organisme ou auteurs		Année	Éléments retenus
			Recherche de la MRD. Conditions de réalisation.
Etats-Unis	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (29)</i>	2025	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD.
Etats-Unis	<i>National Cancer Institute (NCI) (30)</i>	2024	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD.
Internationale	<i>International Myeloma Society et International Myeloma Working Group (IMS-IMWG) (31)</i>	2025	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Conditions de réalisation.
Internationale	Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (32)	2024	Altérations moléculaires à analyser sur un prélèvement de moelle osseuse. Recherche de la MRD.

4. Altérations moléculaires à rechercher dans le MM (Q1)

4.1. Analyse méthodologique

Onze documents ont été sélectionnés à l'issue de la recherche documentaire :

- une revue systématique sur l'utilisation du vénétoclax chez les patients présentant une t(11 ;14) : Khan *et al.* 2024 ;
- dix RBP :
 - deux françaises : GFCH, GBMHM ;
 - une britannique : BSH ;
 - deux européennes : EHA-EMN, Rack *et al.* ;
 - deux américaines : NCCN, NCI ;
 - une australienne : MSAG ;
 - deux internationales : IMS-IMWG, OMS.

4.1.1. Revue systématique (RS)

La RS de Khan *et al.*, publiée en 2024 portait l'utilisation du vénétoclax, un inhibiteur BCL-2¹², chez des patients en rechute ou réfractaires aux traitements présentant une translocation t(11 ;14). La méthode d'élaboration de la RS était bien décrite. La sélection des études sur titres et résumés a été réalisée par deux investigateurs. La sélection des études incluses ainsi que l'extraction des données ont été effectuées par cinq investigateurs. La grille MINORS¹³ a été utilisée pour évaluer le risque de biais des études non randomisées.

Dix études ont été incluses dans la RS. Parmi elles, cinq étaient des études rétrospectives, quatre essais randomisés et une étude transversale. Le nombre de patients inclus étaient faibles, avec des effectifs allant de 5 à 47 patients par études, pour un total de 287 malades.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures variait de 1 à 7. Le vénétoclax était utilisé en monothérapie dans deux études et en association avec d'autres traitements dans huit études. Il était administré par voie orale, avec une dose maximale de 800 mg par jour.

Le taux de réponse complète au vénétoclax, utilisé seul en association à d'autres traitements était globalement faible, variant entre 0 à 58 %. Le taux de réponse globale variait également, allant de 49 à 96 %.

Cinq études ont rapporté le temps médian jusqu'à la progression de la maladie, qui allant de 0,7 à 8,9 mois, ainsi que la survie sans progression (PFS), dont la médiane variait de 5,8 à 24,8 mois. Les patients ayant reçu moins de trois lignes de traitements antérieures présentaient une meilleure réponse complète et une PFS plus élevée.

¹² B-cell lymphoma 2.

¹³ Slim K, Nini E, Forestier D, *et al.* *Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument.* ANZ J Surg 2003; 73: 712–716.

Qualité méthodologique et limites

La recherche documentaire n'était pas exhaustive puisqu'elle a été réalisée sur deux bases de données et uniquement sur des articles publiés en anglais. L'analyse du risque de biais des études randomisées n'a pas été décrite. La majorité des études incluses avaient un faible niveau de preuve. Par ailleurs, le nombre de patients inclus dans toutes les études était faible.

L'analyse de la méthode d'élaboration de la RS à l'aide de la grille AMSTAR-2 est présentée dans le tableau 4 en annexe 3. Le tableau 5 en annexe 3 résume les études incluses dans la RS.

4.1.2. Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles

La méthode d'élaboration de la majorité des RBP était insuffisamment décrite ; des références étaient citées sans qu'une description complète de la méthode de recherche et une sélection documentaire ne soient présentées. Les RBP étaient basées pour la plupart sur les résultats d'essais cliniques randomisés, de méta-analyses et d'études rétrospectives. Les recommandations formulées dans plusieurs RBP étaient gradées (MSAG, EHA-EMN, BSH, NCCN et NCI), tandis que les autres reposaient principalement sur des avis d'experts. Les grades et les niveaux de preuve étaient principalement utilisés pour formuler les recommandations sur la prise en charge thérapeutique (voir l'annexe 6). Les recommandations reposaient sur un niveau de preuve faible à modéré.

4.2. Synthèse des résultats sur les altérations moléculaires à rechercher dans le MM

Au total, dix documents ont mentionné les altérations moléculaires à analyser dans le MM. Celles-ci étaient recherchées pour leur valeur pronostique et leur utilité thérapeutique.

Parmi ces altérations figurent les translocations IGH impliquant le *locus* IGH ainsi que des régions couvrant des gènes spécifiques. Pour rappel, les translocations IGH sont des altérations primaires qui peuvent survenir dès les stades précurseurs de la maladie, à savoir la GMSI (Gammopathie Monoclonale de signification Indéterminée) et le MMI (Myélome Multiple Indolent) (1) (cf. chapitre 1.2).

Ci-dessous les cinq translocations IGH avec leurs gènes de fusion (1) :

- **t(11;14)(q13;q32) / IGH-CCND1** : cette translocation implique le *locus* IGH et la région recouvrant le gène *CCND1* en 11q13, avec pour conséquence une régulation positive de la cycline D1 ;
- **t(4;14)(p16;q32) / IGH-FGFR3(NSD2)** : spécifique au MM, cette translocation entraîne une dérégulation de deux gènes : *FGFR3* (récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes) et *NSD2* (protéine 2 du domaine SET de liaison au récepteur nucléaire), également appelés *MMSET* et *WHSC1* ;
- **t(14;16)(q32;q23) / IGH-MAF** : elle dérégule le gène *c-MAF* (locus oncogène du fibrosarcome c-musculoaponévrotique) ;
- **t(14;20)(q32;q11) / IGH-MAFB** : cette translocation entraîne une expression accrue d'un oncogène de la famille *MAFB* ;
- **t(6;14)(p21;q32)/IGH-CCND3** : cette translocation dérégule le gène *CCND3* (cycline D3) et entraîne l'inactivation du gène *RB1* (co-répresseur transcriptionnel *RB1*) et la progression du cycle cellulaire.

1. Valeur pronostique

Les altérations moléculaires à haut risque étaient **t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20), del(17p), gain(1q21)¹⁴, amplification(1q21)¹⁵, del(1p32) mono-allélique** et la **mutation TP53** (voir annexe 4).

La **del(1p32) bi-allélique** était également classée comme une altération à haut risque (NCI, IMS-IMWG), tandis que l'**inactivation bi-allélique de TP53** et l'**amplification(1q21)** étaient considérées comme des altérations à ultra haut risque (NCI).

Les principales altérations et leur valeur pronostique :

La **del(17p)** était l'altération pronostique la plus importante, associée à une forme plus agressive de la maladie (GFCH). La del(17p) est une altération indépendante associée à un mauvais pronostic, sa seule présence suffit à définir un MM à haut risque (IMS-IMWG). Son impact pronostic dépendait du pourcentage de plasmocytes médullaires atteints : une fraction clonale cancéreuse (CCF) supérieure à **20 %** (IMS-IMWG) ou à **55 %** (GFCH, BSH) était associée à un mauvais pronostic. Cette altération était associée à une mutation **TP53** dans environ 30 % des cas (BSH, IMS-IMWG). L'inactivation bi-allélique de **TP53** avait un pronostic particulièrement défavorable (GFCH, OMS, IMS-IMWG).

- Parmi les mutations, seule **TP53** avait un pronostic défavorable (GFCH). La mutation **TP53** était indépendamment associée à un MM à haut risque (IMS-IMWG).
- La del(1p32) était la deuxième altération la plus défavorable. La **délétion bi-allélique de 1p32** était associée à un pronostic plus défavorable, notamment lorsqu'elle coexistait avec d'autres altérations à haut risque (GFCH). La délétion bi-allélique de 1p32 était une altération indépendante associée à un MM à haut risque, tandis que la del(1p32) monoallélique représentait un haut risque uniquement lorsqu'elle coexiste avec une altération 1q+, telle qu'un gain(1q21) ou une amplification (1q21) (IMS-IMWG).
- Concernant le **gain(1q21)** et l'**amplification(1q21)**, leur présence isolée ne suffisait pas à les classer parmi les altérations à haut risque (NCCN, IMS-IMWG). Toutefois l'**amplification(1q21)** était liée à une augmentation du risque de progression et survenait plus fréquemment chez les patients en rechute (NCCN).
- Les translocations **t(4 ;14), t(14,16)** ou **t(14,20)** étaient considérées à haut risque uniquement lorsqu'elles coexistaient avec une **altération 1q+** ou une **del(1p32) monoallélique**.
- La translocation **t(11 ;14)** avait un risque intermédiaire (GFCH, NCCN) ou standard (BSH, NCI).
- Les autres altérations moléculaires à risque standard étaient la t(6 ;14) et l'hyperdiploïdie (BSH, NCI).

Les **scores pronostiques** mentionnés dans les documents retenus sont résumés en annexe 5. Une RBP a indiqué qu'aucun score pronostic n'incluait les mutations génétiques, y compris la mutation **TP53**, bien qu'elle soit liée à un mauvais pronostic (GFCH). Cependant, la même RBP n'a pas inclus la mutation **TP53** parmi les altérations moléculaires à rechercher dans le MM (GFCH).

La définition des patients à haut risque moléculaire diffère d'un score à l'autre.

Les patients atteints d'un MM à haut risque représentent environ 20 % des cas, avec un pronostic défavorable malgré les traitements actuels (IMS-IMWG).

¹⁴ Gain 1q21 (trois copies de 1q)

¹⁵ Amplification 1q21 (plus de trois copies de 1q)

2. Utilité thérapeutique

Les altérations moléculaires étaient également recherchées pour une finalité thérapeutique, notamment pour la prise de décision sur le type de traitement à administrer en fonction du risque moléculaire des patients (voir annexe 6) :

- une **double ACSH** était recommandée chez les patients présentant des altérations moléculaires à haut risque dans six RBP (GBMHM, NCCN, EHA-EMN, NCI, MSAG, BSH) ;
- l'utilisation du **vénetoclax** était recommandée chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements qui présentent une translocation t(11 ;14) (GFCH, GBMHM, NCCN, NCI, IMS-IMWG) ;
- l'utilisation des inhibiteurs MEK chez les patients qui présentent les mutations NRAS, KRAS ou BRAF (GBMHM, NCI) ;
- le **bortézomib** peut être recommandé chez les patients avec des altérations moléculaires à haut risque (MSAG) après une ACSH (, BSH), ou chez les patients non éligibles à la transplantation (BSH). Il est également recommandé d'associer les immunomodulateurs et les inhibiteurs du protéasome chez les patients à haut risque (MSAG).

Une double ACSH correspond à une deuxième chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches, réalisée entre 3 et 6 mois après la première autogreffe, chez des patients sans rechute ni progression de la maladie (BSH, NCCN, MSAG).

4.3. Avis de la Commission de la Transparence et décisions d'octroi d'accès compassionnel de l'ANSM

L'arsenal thérapeutique médicamenteux disponible dans la prise en charge du MM est large. Ci-dessous les médicaments ayant reçu un avis favorable de la commission de la transparence (CT) pour un remboursement en droit commun ou dans le cadre d'un accès précoce (33-49) :

- les alkylants : melphalan ;
- les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, ixazomib, carfilzomib ;
- les immunomodulateurs (IMiDs) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide ;
- les anticorps monoclonaux : daratumumab, isatuxumab, élotuzumab, belantamab ;
- l'immunothérapie : les CAR-T cells (ABECMA), ciltacabtagene autoleucel ;
- les médicaments à action ciblée : sélinexor ;
- les anticorps bispécifiques : talquetamab, teclistamab, elranatamab.

Avis de la CT sur le Vénétoclax

En 2019, la CT¹⁶ a rendu un avis favorable sur l'utilisation du vénétoclax dans la LLC. La CT a également mentionné deux études randomisées de phases III qui étaient en cours sur l'utilisation du vénétoclax dans le MM. L'étude BELINNI (M14-031), évaluant le vénétoclax en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, ainsi que l'étude CANOVA (M13-494), évaluant le vénétoclax avec la dexaméthasone chez les patients atteints de MM lors de la rechute ou chez les patients réfractaires aux traitements.

¹⁶ has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610_VENCLYXTO_PIC_EI_Avis2_CT17610.pdf

En mai 2019, l'ANSM¹⁷ a suspendu l'inclusion de patients dans les études sur le vénétoclax dans le MM, en raison d'un signal de sécurité identifié dans l'étude BELLINI, qui montrait une proportion plus élevée de décès liés à des infections chez les patients traités par vénétoclax. L'ANSM a conclu que ce signal de sécurité n'affectait pas l'indication du vénétoclax pour la LLC, où le rapport bénéfice/risque restait positif.

A ce jour, aucun médicament n'a reçu un avis de la CT mentionnant une altération moléculaire dans le MM.

L'ACSH ne relevant pas des domaines d'évaluation de la HAS, aucun avis spécifique n'a été émis à son sujet. Néanmoins, étant donné que ce traitement est essentiel dans la prise en charge du MM, il est important de la prendre en compte dans cette évaluation.

4.4. Panel d'altérations moléculaires à rechercher en soins courants dans le MM

Les altérations moléculaires retenues à l'issue de l'analyse de la littérature, des avis de la CT et du niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations établies par la classification OncoKB (45) sont résumées dans le Tableau 3 ci-après.

La del(17p) et t(4 ;14) sont mentionnées dans toutes les RBP, tandis que la mutation *TP53* ou la del(13) sont moins citées.

Une RBP a préconisé de rechercher les altérations moléculaires au moment du diagnostic et lors de la rechute (IMS-IMWG). Deux RBP (EHA-EMN et NCCN) ont précisé les altérations à analyser selon le contexte clinique :

- **au diagnostic** : del(17p), t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20), del(1p32), l'amplification(1q21) et le gain(1q21), t(11 ;14), la mutation *TP53* (EHA-EMN, NCCN) et les translocations MYC (NCCN) ;
- **en cas de rechute** : la del(17p), le gain(1q21), l'amplification(1q21) (NCCN), la del(1p32) et la mutation *TP53* (EHA-EMN).

Le statut de risque à la rechute supprime le statut de risque au moment du diagnostic, sauf en cas de détections d'altérations à haut risque dès le diagnostic (IMS-IMWG).

¹⁷ [Actualité - Venclyxto \(vénétoclax\) : signal de sécurité issu de l'essai clinique évaluant le vénétoclax dans le traitement du myélome multiple - ANSM](#)

Tableau 2. Recommandations de bonnes pratiques - Sélection des altérations moléculaires à inclure dans le panel selon les critères définis par la HAS.

Altérations moléculaires candidates		Del(17p)	t(4;14)*	t(14;16)*	t(11;14)*	Del(1p32)*	Del(1p32)**	Gain(1q21)	Amp(1q21)	t(14;20)	Mut.TP53
France	GFCH, 2023 (1)	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	-
France	GBMHM, 2022 (5)	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓
Royaume-Uni	BSH, 2021 (27)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	-
Europe	EHA-EMN, 2025 (28)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Europe	Rack <i>et al</i> , 2019 (13)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	-
États-Unis	NCI, 2024 (30)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
États-Unis	NCCN, 2025 (29)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Australie	MSAG, 2019 (14)	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-
Internationale	OMS, 2024 (32)	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	-
Internationale	IMS-IMWG, 2025 (31)	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Classification OncoKB (52)		P1	P1*, D2*	P2	P2	-	-	-	-	P2	-
Avis de la CT*		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intégration dans le panel		O	O	O	P	O	P	O	O	O	O

P1 : biomarqueur pronostique approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et/ou par les recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP) dans cette indication sur la base d'une ou de plusieurs études de puissance statistique adéquate.

P2 : biomarqueur approuvé par la FDA et/ou reconnu par les RBP dans cette indication sur la base d'une ou plusieurs études de puissance statistique faibles.

D2 : biomarqueur diagnostique approuvé par la FDA pour soutenir le diagnostic dans cette indication.

t(4;14)*: les fusions IGH-FGFR3 et IGH-NSD2 sont des biomarqueurs pronostiques de niveau P1 et diagnostiques D2 selon la classification OncoKb.

t(14;16)*: la fusion IGH-MAF est un biomarqueur pronostique de niveau P2 selon la classification OncoKb.

t(11;14)*: la fusion (IGH-CCND1) est un biomarqueur pronostique de niveau P2 selon la classification OncoKb.

Avis de la CT* : Avis de la CT* : l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est hors champs des domaines d'évaluation de la HAS.

BSH : *British Society of Hematology* ; EHA : *European Hematology Association* ; EMN : *European Myeloma Network* ; GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique ; GBMHM : Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes ; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network* ; MSAG : *Medical Services Advisory Group* ; NCI : *National Cancer Institute* ;

OMS : *Organisation Mondiale de la santé* ; IMS : *International Myeloma Society* ; IMWG : *International Myeloma Working Group*

Del(1p32)* : délétion mono-allélique ; Del(1p32)** : délétion bi-allélique

O : oui ; N : non ; P : potentiellement.

4.5. Opinions des experts professionnels recueillies durant cette évaluation

Les experts ont trouvé le rapport clair et rigoureusement documenté.

Deux des experts consultés ont souligné l'importance d'inclure parmi les documents retenus, la recommandation de l'*International Myeloma Society/International Myeloma Working Group (IMS/IMWG)*, un *consensus* international sur la définition des patients à haut risque. Ce *consensus* a été récemment accepté pour publication dans le *Journal of Clinical Oncology* 2025 et n'était pas encore publié au moment de la sollicitation. L'IMS/IMWG préconise fortement l'utilisation du SHD pour la définition de ce risque. Sont considérés comme à haut risque :

- la présence de la **del(17p)** dans plus de 20 % des plasmocytes ;
- la **mutation TP53** ;
- la **délétion 1p32 bi-allélique** ;
- les translocations **t(4 ;14)**, **t(14 ;16)** ou **t(14 ;20)** associées à une délétion 1p32 monoallélique ou à un gain(1q) ;
- la délétion 1p32 monoallélique associée à un gain(1q).

Un autre expert a indiqué que la bibliographie est centrée sur les altérations moléculaires identifiables par le SHD ciblé. Les anomalies chromosomiques complexes telles que la chromoanagénésis sont peu prises en compte. Ces anomalies complexes présentes dès le diagnostic sont associées à un pronostic défavorable.

Altérations moléculaires à rechercher dans le MM

Trois experts ont indiqué que le rapport présente de manière précise l'intérêt pronostique et surtout thérapeutique de la recherche des altérations moléculaires, en particulier, celles associées à un haut risque.

Un expert a précisé qu'une double autogreffe est recommandée chez les patients de moins de 70 ans qui présentent des altérations moléculaires à haut risque. L'expert a également indiqué que le traitement de consolidation ou d'entretien peut également être adapté en fonction du profil moléculaire.

Hiérarchisation des altérations moléculaires à haut risque selon leur valeur pronostique

Trois experts considèrent que certaines altérations du fait de leur impact pronostic très défavorable, justifient d'une classification à haut ou ultra haut risque. Ci-dessous, la hiérarchisation pronostique proposée par les experts :

Les altérations **TP53** :

- la del(17p) est mentionnée en premier comme étant l'une des altérations la plus défavorable ;
- la del(17p) associée à la mutation **TP53** est considérée comme particulièrement péjorative et est classée à ultra haut risque ;
- la mutation **TP53**, bien que moins fréquemment recherchée, est également défavorable.

Deux experts ont indiqué que la del(1p32) est très défavorable en particulier lorsqu'elle est bi-allélique.

La t(4 ;14) a été mentionnée comme étant une altération à haut risque par deux experts.

Les anomalies 1q :

- un expert a indiqué que l'amplification(1q21) et le gain(1q21) ne sont pas à eux seuls des altérations à haut risque ;
- un autre expert a souligné que l'amplification(1q21) est considérée comme une altération à haut risque tandis que le gain(1q21) est moins défavorable. L'expert a toutefois précisé qu'en l'absence d'un *consensus* international, il est nécessaire de continuer à considérer les anomalies 1q comme défavorables.

Un expert estime que la hiérarchisation doit être nuancée, en distinguant les anomalies primaires, comme les translocations IGH t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20) qui peuvent être isolées au diagnostic, des altérations secondaires qui sont rarement isolées et généralement associées à d'autres altérations.

Définition du MM multi-hit

Deux experts estiment que la présence de deux altérations moléculaires à haut risque suffit à définir un MM multi-hit. L'un d'eux souligne que les scores n'attribuent pas la même valeur pronostique à chaque anomalie et précise que cette définition n'est pas encore clairement établie.

Translocation t(11 ;14)

Trois experts estiment que la t(11 ;14) doit être recherchée au moment de la rechute. L'un des experts a précisé que cela ne se justifie pas, hormis si elle n'a pas été recherchée auparavant, tandis qu'un autre expert recommande de la rechercher dès le diagnostic, afin d'adapter rapidement le traitement en cas de non-réponse aux traitements classiques.

Deux experts ont indiqué que le vénétoclax est utilisé en soins courants chez les patients qui présentent une t(11 ;14).

Translocation MYC

Deux experts sont en désaccord avec la recommandation du NCCN qui préconise la recherche de la translocation MYC au moment du diagnostic. L'un des deux a mentionné la valeur pronostique hétérogène de cette anomalie, absente du score de l'*International Myeloma Society* (IMS). Le deuxième expert a précisé qu'il s'agit d'une anomalie rare et secondaire qui survient principalement à la rechute.

Un expert a indiqué que seule la valeur pronostique de la t(8 ;22) IGL-MYC est reconnue comme défavorable. Cette altération s'intègre généralement dans un contexte d'anomalies complexes associées à un haut risque.

Un expert préconise de rechercher la translocation MYC pour son intérêt thérapeutique, notamment au moment de la rechute.

Choix du panel d'altération moléculaire : faut-il différencier le panel diagnostic du panel de rechute ?

Deux experts recommandent l'utilisation d'un panel commun pour le diagnostic et la rechute, afin d'uniformiser et de simplifier les procédures techniques, ainsi que de réduire les coûts. L'un d'eux a précisé qu'en cas de rechute, si une anomalie primaire IGH a déjà été identifiée, l'analyse pourra alors se focaliser sur les altérations secondaires.

Un autre expert propose d'utiliser deux panels distincts, afin d'assurer des contrôles internes et de mieux détecter certaines anomalies qui peuvent être acquises au cours de l'évolution de la maladie.

5. Utilité clinique de la recherche de la MRD (Q2)

5.1. Analyse méthodologique

Onze documents ont été sélectionnés à l'issue de la recherche documentaire :

- trois revues systématiques (RS) avec méta-analyses (MA) :
 - deux sur la recherche de la MRD : Munshi *et al.* publiée en 2020 (23) et Landgren *et al.* publiée en 2024 (24) ;
 - une sur la détection de l'ADN circulant : Ye *et al.* publiée en 2022 (25).
- huit RBP ont mentionné la recherche de la MRD :
 - deux françaises : GFCH, GBMHM. ;
 - une britannique : BSH ;
 - une européenne : EHA-EMN ;
 - une australienne : MSAG ;
 - deux américaines : NCCN, NCI ;
 - une internationale : OMS.

5.1.1. Revues systématiques avec méta-analyses

La méthode d'élaboration des RS avec MA était insuffisamment décrite. Dans deux MA (Munshi *et al.*, Landgren *et al.*), la sélection des études a été réalisée par deux investigateurs, et en cas de désaccord un troisième, investigateur intervenait (Munshi *et al.*).

La grille STROBE¹⁸ a été utilisée pour évaluer le risque des biais des études observationnelles (Munshi *et al.*). Dans une MA (Ye *et al.*), la grille QUADAS-2¹⁹ et la grille Newcastle-Ottawa Scale²⁰ ont été utilisées pour évaluer respectivement le risque des biais des études diagnostiques et pronostiques.

Deux MA (Munshi *et al.*, Landgren *et al.*) portaient sur un nombre important de patients, tandis que celle portant sur la détection de l'ADN circulant concernait un faible nombre de patients (Ye *et al.*)

Deux MA ont estimé les rapports de risque (HR) à partir des courbes de Kaplan-Meier, sans préciser le nombre d'études ayant nécessité cette estimation (Munshi *et al.*, Ye *et al.*). Une analyse de sensibilité sans les HR estimés aurait permis d'évaluer la robustesse des résultats.

L'absence de définition standardisée des patients à haut risque moléculaire entre les études pourrait introduire un biais des analyses en sous-groupes dans l'étude de Munshi *et al.* Dans une MA, aucune précision n'a été apportée concernant les altérations moléculaires présentes au moment du diagnostic et lors de la rechute (Landgren *et al.*). Dans la MA portant sur la détection de l'ADN circulant (Ye *et al.*), seules la MRD et les mutations ont été recherchées, tandis que les translocations et les CNV n'ont pas été recherchées.

¹⁸ [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology \(STROBE\) Statement: guidelines for reporting observational studies | EQUATOR Network](#)



¹⁹ [QUADAS-2 | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol](#)


²⁰ [Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses - PubMed](#)

L'analyse de la méthode d'élaboration des MA à l'aide de la grille AMSTAR 2 est présentée dans le tableau 4 en annexe 3.

Le Tableau 3 ci-dessous, présente un résumé des caractéristiques et des principaux résultats des RS avec MA. Les résultats détaillés des MA (Munshi *et al.*, Landgren *et al.*) sont présentés dans les tableaux 6 et 7 en annexe 3.

Tableau 3. Résumé des revues systématiques avec méta-analyses.

	Caractéristiques des études incluses dans la MA	Résultats	Qualité de l'étude
Munshi <i>et al</i> , 2020	<p>Nombre et type d'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> 44 études (essais cliniques randomisés et études observationnelles). <p>Nombre de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> 29 mois pour la PFS, 8089 patients pour l'évaluation de la PFS, 4297 patients pour l'évaluation de l'OS. <p>Type de prélèvement :</p> <ul style="list-style-type: none"> moelle osseuse. <p>La MRD était recherchée chez les patients en :</p> <ul style="list-style-type: none"> réponse complète, très bonne réponse complète. <p>Techniques utilisées : SHD, Cytométrie en flux, PCR.</p>	<p>Valeur pronostique de la MRD</p> <p>Les patients qui avaient une MRD négative avaient une augmentation significative de la PFS et de l'OS par rapport à ceux qui avaient une MRD positive :</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (HR, 0.33; IC 95 %, 0.29 - 0.37 ; P < 0.001), OS (HR, 0.45 ; IC 95%, 0.39 - 0.51 ; P < 0.001). 	<p>Niveau de preuve modérée</p>  <p>Risque de biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> Incertain (AMSTAR-2)
Landgren <i>et al</i> , 2024	<p>Type d'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> Essais cliniques randomisés de phase II et III. <p>Nombre de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> Huit études portant sur 4907 patients nouvellement diagnostiqués. Quatre études portant sur 1835 patients en rechute. <p>Type de prélèvement :</p> <ul style="list-style-type: none"> Moelle osseuse. <p>Technique de détection de la MRD :</p> <ul style="list-style-type: none"> SHD, Cytométrie en flux. <p>La MRD était recherchée chez les patients en réponse complète.</p>	<p>La médiane de suivi chez les patients nouvellement diagnostiqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> 29 mois pour la PFS, 37 mois pour l'OS. <p>La médiane de suivi chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> 37,7 mois pour la PFS, 38,7 mois pour l'OS. <p>Valeur pronostique de la MRD</p> <p>Une MRD négative à 12 mois était fortement associée à une PFS plus longue :</p> <ul style="list-style-type: none"> OR* à 4 (IC 95 % 2,6 - 5,5) chez les patients nouvellement diagnostiqués, OR* à 7,7 (IC 95 % 4,2 - 11,1) chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements. 	<p>Niveau de preuve modérée</p>  <p>Risque de biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> Incertain (AMSTAR-2).

	Caractéristiques des études incluses dans la MA	Résultats	Qualité de l'étude
Ye <i>et al</i>, 2024	<p>Nombre de patients : 235</p> <p>Sept études incluses sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> la détection de la MRD (3 études), les mutations génétiques (3 études), la quantité totale de l'ADN circulant (1 étude). <p>Cinq études portant sur 186 patients ont été incluses dans la MA.</p> <p>Techniques utilisées : SHD, ASO-PCR, ddPCR et la quantification globale de l'ADN circulant.</p> <p>Type de prélèvement :</p> <ul style="list-style-type: none"> sang périphérique, moelle osseuse. 	<p>Valeur pronostique</p> <p>Un taux élevé d'ADN circulant était associé à une diminution :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la PFS avec un HR à 4,78 (IC 95 % : 2,0-11,5 ; p=0,0004), de l'OS avec un HR à 3 (IC 95 % : 1,7-5,6 ; P=0,0003). <p>Performances diagnostiques globales des tests pour la détection de la MRD sur ADN circulant en comparaison aux prélèvements de MO :</p> <ul style="list-style-type: none"> sensibilité : 58 % (IC 95 % : 43-72), spécificité : 91 % (IC 95 % : 72-99). 	<p>Niveau de preuve faible</p>  <p>Risque de biais :</p> <ul style="list-style-type: none"> Incertain (AMSTAR-2). <p>Etudes avec un faible effectif</p>

À noter que dans la MA de Landgren *et al*, les données temporelles ont été analysées sous forme d'OR* plutôt que de HR. En l'absence de précision de la part des auteurs, il est supposé qu'une binarisation des données a été effectuée.

5.1.2. Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles

Huit RBP ont mentionné l'intérêt de rechercher la MRD en soins courants :

- deux françaises (GBMHM, GFCH) ;
- deux européennes (BSH, EHA-EMN) ;
- deux américaines (NCCN, NCI) ;
- une australienne (MSAG) ;
- une internationale (OMS).

La méthode d'élaboration des RBP est mentionnée dans le chapitre 4.1.

5.2. Synthèse des résultats de la littérature sur la recherche de la MRD

Valeur pronostique de la recherche de la MRD

La MRD était recherchée chez les patients en rémission complète. Une MRD négative était associée à une meilleure PFS et OS (Munshi *et al.*, Landgren *et al.*), aussi bien chez les patients nouvellement diagnostiqués (MSAG, BSH, NCI, OMS) que chez ceux en rechute (EHA-EMN).

Un taux élevé d'ADN circulant était significativement associé à une baisse de la PFS (Ye *et al.*).

Utilité thérapeutique de la recherche de la MRD

Bien que la MRD soit reconnue et validée pour sa valeur pronostique en tant que critère de réponse au traitement, elle ne guide pas encore les décisions thérapeutiques en soins courants et reste principalement recherchée dans les essais cliniques (GBMHM, MSAG, BSH, NCI).

Recommandations sur la recherche de la MRD en soins courants

Parmi les documents analysés, seules deux RBP préconisent la recherche de la MRD en soins courants (EHA-EMN, NCCN). Le NCCN recommande sa recherche lorsqu'elle est justifiée pour affiner le pronostic, après concertation avec le patient.

La recherche de la MRD est recommandée (EHA-EMN) :

- pour évaluer la réponse au traitement chez les patients en réponse complète ou en réponse complète stricte ;
- lors du suivi, tous les 12 mois chez les patients avec une MRD négative.

5.3. Opinions des experts professionnels recueillies durant cette évaluation

Utilité clinique de la recherche de la MRD

Les experts sont en accord avec la méthodologie utilisée et la synthèse sur l'utilité clinique de la recherche de la MRD en soins courants.

L'ensemble des experts ont indiqué que la MRD n'a pas d'implication thérapeutique en soins courants reconnue à ce jour. La MRD est principalement recherchée dans le cadre des essais cliniques.

Un expert a souligné que malgré l'absence d'implication thérapeutique en soins courants, des demandes cliniques sont déjà présentes en routine dans les situations suivantes lorsqu'il s'agit :

- de décider s'il convient de proposer une seconde intensification chez des patients à haut risque, notamment lorsque la première a été mal tolérée et qu'aucune maladie résiduelle n'a été détectée ;
- de s'interroger sur la poursuite du traitement d'entretien en cas d'effets secondaires importants, alors que les résultats de la MRD sont négatifs ;
- de déterminer si le traitement d'entretien par daratumumab-VRd (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) doit être administré à tous les patients ou uniquement à ceux présentant une MRD positive.

Un expert a indiqué que la MRD est utilisée en soins courants, au cas par cas, pour la gestion de la toxicité des traitements et a souligné qu'il n'existe pas de recommandation reconnue pour cette indication.

Critères de réponse aux traitements actuellement utilisés en soins courants

Un expert a rapporté la réponse complète (myélogramme, protéine monoclonale).

Un autre expert a mentionné le pic d'immunoglobuline, le ratio chaînes légères, la NFS, la plasmocytose médullaire et le nombre de lésions osseuses.

Identification du réarrangement V(D)J dès le diagnostic chez tous les patients

Deux experts estiment qu'il n'est pas nécessaire de rechercher le réarrangement V(D)J au moment du diagnostic. L'un des deux experts a précisé que cette recherche doit être réalisée uniquement si un suivi de la MRD est prévu, ce qui est actuellement réservé aux essais thérapeutiques.

A l'inverse, un autre expert recommande de rechercher le réarrangement V(D)J chez tous les patients éligibles à un traitement intensif.

Conservation de la moelle osseuse (MO) pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J

Deux experts estiment qu'il est important de conserver le prélèvement de MO pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J. L'un des deux experts a précisé qu'il faudrait conserver soit la MO totale, soit les cellules après un tri *CD138+*. Cet expert précise également que, même si la recherche du réarrangement V(D)J n'a pas été réalisée au diagnostic, elle pourrait être utile ultérieurement pour évaluer la MRD.

Un autre expert estime qu'il n'est pas nécessaire de conserver la moelle osseuse pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J.

Durée de conservation des prélèvements de MO

Un expert a indiqué que les prélèvements de MO peuvent être conservés plusieurs années dans les Centres de ressources biologiques (CRB).

Un autre expert a précisé que cette conservation va dépendre de la capacité des laboratoires, que ce soit par congélation de moelle totale, de cellules (plasmocytes) après un tri *CD138+*, ou d'ADN extrait après le tri *CD138+*. Les prélèvements doivent être conservés dans un laboratoire en soins courants qui prend en charge le MM, avant de pouvoir être transférés vers les CRB pour des analyses ultérieures.

6. La place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM (Q3)

6.1. Synthèse des résultats de la littérature

Les documents analysés dans les chapitres 4.1 et 5.1 ont également mentionné la place du SHD dans les analyses moléculaires du MM par rapport aux autres techniques. Le tableau 17 en annexe 7 présente les techniques de détection des altérations moléculaires ou de recherche de la MRD mentionnées dans les documents retenus.

Techniques de détection des altérations moléculaires

La FISH était la technique la plus rapportée, cependant le nombre d'analyses pouvant être réalisées par cette technique est limité par l'enrichissement des plasmocytes triés (GFCH). Pour limiter le nombre important d'analyses par FISH, la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) ou les puces à ADN peuvent être utilisées pour détecter les CNV. Toutefois, la FISH reste nécessaire pour la recherche des translocations IGH (Rack *et al.*). Le SHD était utilisé en alternative ou en complément de la FISH pour détecter un plus grand nombre de cibles, telles que les mutations, les CNV et les variations structurelles (GFCH, GBMHM, NCCN). Par ailleurs, le SHD permet de détecter la mutation *TP53* qui n'est pas identifiable par la FISH (GFCH). Une RBP a indiqué que des efforts sont en cours pour remplacer la FISH par le SHD afin d'évaluer le statut mutationnel des patients (OMS).

Deux RBP ont précisé qu'une altération détectée par la FISH était cliniquement pertinente lorsqu'elle était présente dans les plasmocytes au-delà d'un certain seuil :

- 60 % pour la del(17p) (BSH, GFCH) ;
- 10 % pour les translocations (BSH) ;
- 20 % pour les CNV (BSH) ;
- 10 % pour l'amplification(1q) (BSH).

Par ailleurs, le BSH a indiqué que les altérations détectées dans plus de 20 % des plasmocytes devaient être considérées comme cliniquement significatives, tandis que la pertinence des sous-clones reste incertaine.

A l'exception du seuil de détection du SHD mentionné dans une RBP (GFCH), aucun document n'a rapporté ses performances diagnostiques à celles d'autres techniques pour la détection des altérations moléculaires.

Techniques de détection de la MRD

La MRD était mesurée par la cytométrie en flux ou par le SHD (GFCH, GBMHM, BSH, OMS). Le seuil de détection de la MRD par SHD ou par NGF était de 10^{-5} ou 10^{-6} (EHA-EMN, BSH). Une RBP préconise l'utilisation du NGF ou du SHD pour détecter les plasmocytes clonaux (EHA-EMN). Une autre RBP préconise d'identifier le réarrangement V(D)J par SHD au moment du diagnostic, ou de conserver le prélèvement initial de MO pour une identification ultérieure du clone (NCCN).

La MA de Ye *et al.* a montré que la détection de la MRD sur l'ADN circulant avait des performances diagnostiques inférieures à celles des prélèvements de MO, avec une sensibilité de 58 % (IC 95 % : 43 - 72) et une spécificité plus élevée à 91 % (IC 95 % : 72 - 99).

6.2. Recherche complémentaire sur les performances diagnostiques du SHD ciblé.

Ce chapitre porte exclusivement sur **les performances diagnostiques du SHD pour la détection des translocations et des CNV** à visée pronostique et thérapeutique sur des prélèvements de MO, conformément aux recommandations de la littérature (voire le chapitre 4).

La mutation TP53 étant la seule mutation avec une fonction pronostique et thérapeutique ne sera pas abordée dans ce chapitre. Les RBP préconisent de rechercher cette mutation par SHD.

La détection de la MRD n'a pas été abordée dans ce chapitre, son rôle dans la prise de décision thérapeutique dans le MM en soins courants reste à démontrer. Par ailleurs, le SHD et le NGF ont des seuils de détection allant de 10^{-5} à 10^{-6} .

Une recherche ciblée de la littérature a été menée sur les performances diagnostiques du SHD en comparaison aux autres techniques utilisées pour la recherche des altérations moléculaires. L'analyse du risque de biais des études a été réalisée avec l'outil **QUADAS-2** (voir les tableaux 18 et 19 en annexe 8). **Cinq** documents ont été retenus à l'issue de cette recherche.

Peu d'études ont comparé les performances diagnostiques du SHD ciblé à d'autres techniques pour la détection des altérations moléculaires dans le MM. Les cinq études retenues étaient des études de comparaison directe entre le SHD ciblé et les comparateurs. Les études ont été réalisées sur un faible effectif de patients. Les analyses ont été réalisées sur des prélèvements de MO dont le nombre variait entre **48 à 233 échantillons par étude**. La **FISH** était utilisée comme comparateur dans toutes les études pour la détection des **translocations**. Une étude a utilisé deux panels de SHD ciblé, un pour la recherche de translocations et l'autre pour la recherche des CNV (Sudha *et al.*).



Il existe une hétérogénéité sur la méthode d'analyse des performances diagnostiques. Une analyse *per* échantillon a été réalisée dans deux études (Sudha *et al.*, Avet-Loiseau *et al.*), tandis qu'une analyse *per* altération a été réalisée dans les trois autres études (Yellapantula *et al.*, Jimenez *et al.*, Poletti *et al.*). Pour une présentation homogène des résultats sur les performances diagnostiques globales, la HAS a calculé les taux de concordances positifs et négatifs lorsque les données étaient disponibles.

Les performances du SHD par type d'altération moléculaire ne varient pas selon que l'analyse soit réalisée en *per* échantillons ou *per* altérations. Ainsi, les tableaux 20 et 21 en annexe 8 présentent la sensibilité et la spécificité du SHD pour chaque type d'altération moléculaire, telles que rapportées par les études menées par Yellapantula *et al.* et Sudha *et al.*

En comparaison à la FISH, le SHD avait un taux de concordance positif élevé entre **92 % à 100 %** dans quatre études (Yellapantula *et al.*, Sudha *et al.*, Avet-Loiseau *et al.*, Poletti *et al.*), et un taux plus faible à 72 % dans une étude (Jimenez *et al.*) pour la détection des translocations IGH. Les taux de concordances du SHD en comparaison au WGS étaient excellents, atteignant **100 %** pour la détection des translocations et **99 %** pour les CNV (Sudha *et al.*). Ces résultats suggèrent que le recours au WGS pour la recherche des translocations et des CNV n'est pas indispensable. Le Tableau 4 ci-dessous présente les principaux résultats des études.

Dans toutes les études, **un tri des plasmocytes CD138+ a été réalisé avant les analyses**. Les analyses ont été réalisées sur des échantillons contenant au moins 80 % de plasmocytes. Les caractéristiques techniques du SHD ciblé telles que rapportées dans les études sont présentées dans le tableau 22 en annexe 8.

Tableau 4. Etudes sur les performances diagnostiques du SHD.

	Nombre et type d'échantillons	Altérations/ Techniques	Performances du SHD*	Qualité de l'étude
Yellapantula et al. 2019 (50)	154 prélèvements de MO	<ul style="list-style-type: none"> – Translocations : FISH. – CNV : puces à ADN (SNP array). 	<p>Translocations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sur les 154 prélèvements analysés, 78 translocations ont été détectées par le SHD et la FISH, et 2 uniquement par la FISH. – Le taux de concordance positif était de 98 %. <p>CNV</p> <ul style="list-style-type: none"> – 384 CNV ont été détectées par le SHD et le SNP, 15 uniquement par le SHD et 3 par le SNP. – Le taux de concordance positif était de 98 %. 	<ul style="list-style-type: none"> – Niveau de preuve modérée :  – Risque de biais incertain (QUADAS 2) – Etude à faible effectif
Sudha et al. 2022 (51)	233 prélèvements de MO	<ul style="list-style-type: none"> – Translocations : FISH, WGS – CNV : WGS 	<p>Translocations</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sur les 92 prélèvements analysés, 56 présentaient des translocations détectées par le SHD, le WGS et la FISH, sans que 29 ne montraient aucune translocation. – Six translocations ont été détectées uniquement par le SHD et le WGS, et une uniquement par la FISH. – Le taux de concordance positif entre le SHD et la FISH était de 94 % et le taux de concordance négatif était de 89 %. – Le taux de concordance entre le SHD ciblé et le WGS était de 100 %. <p>CNV</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sur les 113 prélèvements analysés, 133 CNV ont été détectées par le SHD et le WGS, et une uniquement par le WGS. – Le taux de concordance positif du SHD comparé au WGS était de 99 %. 	<ul style="list-style-type: none"> – Niveau de preuve faible :  – Risque de biais élevé (QUADAS 2) – Deux panels de SHD ciblé distinct ont été utilisés, un pour les translocations et l'autre pour les CNV

	Nombre et type d'échantillons	Altérations/ Techniques	Performances du SHD*	Qualité de l'étude
Avet-Loiseau et al. 2024 (52)	130 prélèvements de MO	La translocation t(11;14) a été recherchée par la FISH.	<ul style="list-style-type: none"> Sur les 130 prélèvements analysés, la translocation t(11;14) a été détectée chez 66 patients et non détectée chez 64 patients par le SHD et la FISH. Le taux de concordance entre le SHD et la FISH était de 100 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve modéré : Risque de biais incertain (QUADAS 2) Etude à faible effectifs
Jiménez et al., 2017 (53)	48 prélèvements de MO	Les translocations ont été recherchées par la FISH.	<ul style="list-style-type: none"> Sur les 48 prélèvements analysés, le SHD a détecté 22 translocations, dont 8 non détectées par la FISH. La FISH a identifié 17 translocations, dont 3 non détectées par le SHD. Le taux de concordance positif était de 72 %. 	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve très faible : Risque de biais incertain (QUADAS 2) Etudes à très faible effectifs
Poletti et al. 2025 (54)	207 prélèvements de MO	Les translocations et les CNV ont été recherchées par la FISH.	<p>Translocations IGH</p> <ul style="list-style-type: none"> Parmi les 44 translocations IGH détectées par la FISH, 7 discordances avec le SHD ont été observées, dont 2 non détectée par la FISH et 5 non détectées par le SHD. Le taux de concordance positif était de 92 %. <p>CNV</p> <ul style="list-style-type: none"> Parmi les 90 CNV détectées par la FISH, 79 étaient concordantes avec le SHD. 11 CNV ont été détectées uniquement par la FISH, tandis que 5 ont été détectées uniquement par SHD. Le taux de concordance positive était de 91 % 	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de preuve modérée : Risque de biais incertain (QUADAS 2)

Performances du SHD* : les taux de concordances des études de Yellapantula et al., Sudha et al., Jiménez et al. et Poletti et al. ont été calculés par la HAS.

CNV : anomalies du nombre de copies ; FISH : *Fluorescence in situ hybridization* ; SHD : Séquençage Haut Débit ; WGS : *Whole Genome Sequencing* ; SNP array : *Single Nucleotide Polymorphism*.

6.3. Opinions des experts professionnels recueillies durant cette évaluation

Un expert a souligné que les facteurs pronostiques du MM sont nombreux et ne peuvent être entièrement détectés par la FISH. Le SHD ciblé peut pallier les limites de la FISH mais ne suffit pas à lui seul à détecter toutes les anomalies, notamment les remaniements complexes et les translocations IG complexes. Bien que le SHD soit un outil performant, il doit être utilisé en complément d'autres techniques

pour permettre une identification complète et précise de l'ensemble des anomalies pronostiques et thérapeutiques.

Altérations moléculaires en dehors de la mutation TP53, uniquement détectables par le SHD

Trois experts ont indiqué qu'en dehors de la **mutation TP53**, d'autres altérations sont détectables par le SHD, et non par la FISH :

- deux experts ont cité la délétion **bi-allélique 1p32** qui est difficilement détectable par la FISH en raison de sa petite taille ;
- un expert a mentionné la double délétion de **17p** ;
- un expert a indiqué que le **point de cassure 4p16 affectant le gène NSD2** qui détermine l'impact pronostique de t(4 ;14) est uniquement identifiable par le SHD ;
- un expert a mentionné les anomalies **MEK**, ainsi que d'autres mutations qui ne sont pas identifiables par la FISH, en précisant que leur intérêt thérapeutique reste à être confirmé par des essais cliniques.

Techniques les plus utilisées en soins courants dans la prise en charge du MM

Deux experts ont indiqué que la FISH est actuellement la technique la plus utilisée en soins courants pour la prise en charge du MM, en raison de son accessibilité, de sa prise en charge par la nomenclature et des délais de résultats rapides. Toutefois, les capacités de la FISH sont limitées pour détecter toutes les anomalies pronostiques, faute de matériel et de sondes adaptées.

Délais de rendu des résultats de la FISH et du SHD

Selon trois experts, le délai de rendu des résultats est de 5 jours pour la FISH et d'environ 21 jours pour le SHD.

Un expert a précisé que ce délai de 21 jours est généralement compatible avec une prise en charge optimale, sauf en cas d'urgence thérapeutique.

Délais d'initiation du traitement au moment du diagnostic et lors de la rechute

Un expert a précisé que l'urgence thérapeutique est déterminée par la présentation clinique, un traitement rapide est nécessaire en présence d'une hypercalcémie et d'une insuffisance rénale.

Un autre expert estime que dans la majorité des cas, le traitement peut être différé jusqu'à l'obtention des résultats des analyses moléculaires.

Tandis qu'un autre expert indique qu'il est possible de débiter par un traitement classique, et d'ajuster par la suite le traitement en fonction des résultats génétiques.

Capacité actuelle du SHD ciblé à remplacer la FISH pour la détection des altérations moléculaires en soins courants dans le MM

Un expert considère qu'il faudrait comparer le SHD et la FISH en termes de délais de rendu des résultats et d'efficacité technique au sein des laboratoires.

Un autre expert estime que le SHD peut, d'ores et déjà, remplacer la FISH, dans la mesure où il permet de détecter l'ensemble des altérations en une seule analyse.

Un troisième expert souligne que cette substitution de la FISH par le SHD dépend de son accessibilité en soins courants. Actuellement, le SHD ciblé est limité à quelques laboratoires en France et son coût

reste élevé. Le SHD doit s'intégrer à une stratégie combinant plusieurs techniques validées, permettant des résultats rapides sans surcoût majeur pour les laboratoires.

Un expert a indiqué que la t(11 ;14) peut échapper au SHD ciblé, l'utilisation d'une technique alternative est nécessaire pour affirmer sa présence qui a un intérêt théranostique.

Un autre expert a souligné l'importance du SHD ciblé pour évaluer le pronostic et orienter la prise en charge thérapeutique au moment du diagnostic et lors de la rechute. L'expert a précisé que le panel doit inclure toutes les altérations à haut risque et doit couvrir la totalité de la séquence du gène IGH afin de détecter les translocations 14q32.

7. Conditions de réalisation spécifiques au MM (Q4)

Ce chapitre a pour but de préciser les conditions de réalisation spécifiques du SHD ciblé dans le MM.

Ce chapitre répond pour ce faire aux questions suivantes :

- 1) Quelles exigences techniques ou pré-analytiques doivent être satisfaites ?
- 2) Quelles doivent être la qualification et la formation des professionnels en charge du prélèvement de MO, du tri des plasmocytes et de l'analyse par SHD dans le cadre du MM ?
- 3) Quelles sont les qualifications requises pour que les laboratoires soient habilités à réaliser le SHD dans le cadre du MM ?
- 4) Quel contenu convient-il d'associer au compte rendu ?

7.1. Données publiées dans la littérature retenue

Les conditions de réalisation spécifiques des analyses moléculaires dans le MM ont été définies sur la base des préconisations de quatre RBP retenues à l'issue de la recherche bibliographique.

Type d'échantillon

Le prélèvement de MO est l'échantillon de référence pour les analyses moléculaires (voir le tableau 17 en annexe 7). Il est recommandé de réaliser tous les tests diagnostiques et pronostiques à partir d'un seul prélèvement de MO, afin de réduire la douleur pour le patient et d'optimiser les ressources (NCCN).

Conditions de réalisation pré-analytiques

Collecte d'échantillon

Les échantillons de MO sont généralement prélevés dans des tubes contenant de l'anticoagulant, de l'héparine pour la culture cellulaire ou de l'EDTA pour les analyses de l'ADN (Rack *et al.*). Une quantité minimale de MO entre 0,5 et 1 ml doit être envoyée au laboratoire dans les 24 heures suivant l'aspiration (Rack *et al.*).

Pourcentage de plasmocytes requis

En cas d'hémodilution de la MO, une proportion de plasmocytes inférieure à 10 % contenant des plasmocytes dystrophiques pourrait suffire pour les analyses. Les analyses cytogénétiques nécessitent généralement plus de 10 % à 15 % de plasmocytes, en dessous de ce seuil, le nombre de métaphases devient insuffisant pour réaliser une analyse fiable (GFCH, MSAG).

Tri des plasmocytes

Lorsque la concentration en plasmocytes est faible, un tri sur des billes magnétiques *CD138+* doit être réalisé avant les analyses (BSH, Rack *et al.*). Le tri doit être effectué dans les 48 heures après l'aspiration, afin de garantir des résultats fiables (GFCH). La culture du prélèvement de MO doit être réalisée le jour de sa réception (Rack *et al.*).

Critères de qualité

La qualité de la fraction *CD138+* est évaluée par (GFCH) :

- le cytopspin coloré au May-Grunwald Giemsa ou la cytométrie en flux ;
- un rendement supérieur ou égal à 80 % de plasmocytes est satisfaisant ;
- si le rendement est inférieur à 80 %, la sensibilité pour détecter les sous-clones pourrait être réduite et la fréquence de l'allèle variant (VAF) doit être recalculée.

Compte rendu

Il est recommandé de mentionner dans le compte rendu, le seuil de détection de la *del(17p)* (GFCH).

7.2. Opinions des experts professionnels recueillies durant cette évaluation

Un expert a indiqué que les conditions de réalisation du SHD spécifiques au MM mentionnées dans le rapport provisoire ne reflètent pas parfaitement la pratique actuelle au niveau des laboratoires.

Un autre expert a indiqué que les conditions de réalisations mentionnées dans le rapport reflètent bien la pratique actuelle.

Type d'échantillon utilisé

Un expert a indiqué que le prélèvement de MO est effectué sur un tube EDTA et a précisé que la culture du prélèvement n'est pas réalisée.

Les experts considèrent qu'il est possible de réaliser toutes les analyses moléculaires sur un seul prélèvement de MO. L'un des experts a précisé que la quantité du prélèvement de MO doit être suffisante en termes de quantité de moelle totale et de pourcentage de plasmocytes.

Conditions de réalisation pré-analytique

Un expert a indiqué que le tri des plasmocytes doit être réalisé systématiquement.

Un autre expert souligne que le délai d'acheminement du prélèvement peut altérer la qualité des cellules et par conséquent de l'ADN extrait. L'expert estime que ce délai doit être précisé pour une pratique en soins courants.

Compte rendu des résultats

Un expert a souligné que le compte rendu doit indiquer la fréquence de l'allèle variant (VAF) des anomalies détectées afin de permettre au clinicien de décider du traitement le plus adapté.

Qualifications des professionnels de santé en charge du prélèvement de MO, du tri des plasmocytes et de l'analyse par SHD

Un expert estime que les analyses moléculaires dans le MM doivent être réalisées par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, ainsi que par les services d'hématopathologie et d'hématologie biologiques spécialisés.

Un autre expert indique que l'acte doit être réalisé par un biologiste médical spécialisé en hématologie et en biologie moléculaire et/ou cytogénétique.

Un troisième expert indique que :

- le prélèvement doit être effectué par un praticien habilité à réaliser des ponctions de MO ;
- le tri des plasmocytes doit être réalisé par un technicien de laboratoire habilité ;
- la réalisation technique du SHD doit être assurée par un technicien habilité et l'analyse biologique par praticien expert en SHD avec un support bio-informatique.

Qualifications requises par les laboratoires pour la réalisation du SHD dans le MM

Un expert a indiqué que la qualification d'un laboratoire pourrait s'appuyer sur une activité diagnostique existante, avec une plateforme de séquençage dédiée aux tumeurs solides et hémopathies malignes, ainsi qu'un volume annuel d'analyses suffisamment élevé.

Un autre expert a indiqué que ce sont les laboratoires d'analyses biomédicales (LABM) accrédités par le Cofrac qui sont habilités à réaliser le SHD dans le MM.

Un troisième expert a indiqué qu'une expérience en SHD sur d'autres hémopathies lymphoïdes et une accréditation par le Cofrac en biologie moléculaire sont des critères de qualification pertinents.

Nombre actuel de laboratoires en mesure d'effectuer les analyses moléculaires dans le MM

Un expert considère que tous les laboratoires bénéficiant d'une plateforme de séquençage sont en mesure de réaliser les analyses moléculaires dans le MM.

Deux experts ont indiqué que deux laboratoires ou plateformes dans le public réalisent déjà le SHD ciblé pour le MM. Un des deux experts a précisé que d'autres laboratoires disposant d'une activité de SHD établie sur plusieurs pathologies, pourraient également réaliser des analyses moléculaires dans le MM.

8. Synthèse des points de vue des parties prenantes sollicitées

Sur les **douze structures sollicitées**, **huit ont répondu**. Six ont complété la fiche de recueil du point de vue des parties prenantes. Le GBMHM a soumis une réponse libre sans faire part de son accord ou désaccord avec les conclusions provisoires du rapport. L'ACLF a indiqué par courrier que le GFCH appartenant à sa société savante sera chargé de répondre à la sollicitation de la HAS.

Parmi les six structures qui ont complété la fiche de recueil, **trois étaient en accord avec les conclusions provisoires du rapport**, tandis que les **trois autres y étaient favorables sous réserve de modifications**. Les points de vue des parties prenantes sont reproduits *in extenso* en Annexe 11.

Type	Structures	Validation
CNP	Biologie médicale	Oui
CNP	Pathologie	Oui, sous réserve de modifications
CNP	Hématologie	Oui
SV	GBMHM	Réponse libre sans position
SV	IFM	Oui, sous réserve de modifications
SS	GFCH	Oui, sous réserve de modifications
APU	AF3M	Oui

AF3M : Association française des malades du myélome multiple ; GBMHM : Groupe des biologistes moléculaires des hé-mopathies malignes ; GFCH : Groupe francophone de cytogénétique hématologique ; IFM : Intergroupe francophone du myélome ; SV : Société savante ; APU : Association de patients et d'usagers.

1. Concernant la recherche des altérations moléculaires

Dans son rapport provisoire, la HAS a proposé deux panels pour la recherche des altérations moléculaires :

- **Panel 1** (au moment du diagnostic) : **del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(1p32) mono-allélique, del(1p32) bi-allélique, gain(1q21), l'amplification(1q21) et la mutation TP53.**
- **Panel 2** (chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements) : **del(17p), del(1p32) mono-allélique, del(1p32) bi-allélique, gain(1q21), l'amplification(1q21) et la mutation TP53.**

Remarques des parties prenantes

→ Panels de gènes

Le CNPBM, le CNPath et l'IFM préconisent l'utilisation d'un panel unique dans la prise en charge du myélome multiple, aussi bien au moment du diagnostic qu'en cas de rechute.

Remarques HAS

Pour rappel les **translocations IGH sont des altérations primaires** qui peuvent survenir dès les stades précurseurs de la maladie, à savoir la GMSI et le MMI (1, 55, 56). Elles sont généralement stables dans le clone tumoral dominant y compris au moment de la rechute. Il n'existe pas d'évolution

notable des translocations IGH entre le diagnostic et la rechute, seules les translocations IGH secondaires souvent associées au gène *MYC* (*IGH-MYC*) peuvent émerger au cours de la progression et souvent dans les sous-clones (57).

Afin de clarifier l'évolution clonale des translocations IGH entre le diagnostic et la rechute, la HAS a mené une recherche spécifique de la littérature sur ce sujet. Peu d'études répondaient à cette question. Trois études ont été sélectionnées à l'issue de cette recherche.

L'étude de l'IFM (58) menée en 2012 sur **342 patients atteints de MM**. Elle avait pour but d'analyser l'évolution clonale des translocations **t(4 ;14)** et **t(11,14)** par la technique FISH entre le diagnostic et la rechute. Les translocations t(4 ;14) et t(11 ;14) pouvaient émerger ou disparaître entre le diagnostic et la rechute.

La translocation **t(4 ;14)** était présente au diagnostic chez 17 % des patients contre 11 % à la rechute. Elle était acquise à la rechute chez 6 % des patients qui ne présentaient pas cette altération au moment du diagnostic, tandis qu'elle n'était plus détectable à la rechute chez 5 % des patients qui en étaient porteurs initialement.

La translocation t(11,14) était présente chez 25 % des patients au moment du diagnostic contre 11 % à la rechute. La t(11,14) était acquise chez 1 % des patients et n'était plus détectable à la rechute chez 4 % qui en étaient porteurs initialement.

Aucun patient n'a présenté de basculement ou de conversion d'une translocation vers l'autre. **Cette étude met en évidence l'évolution sous-clonale du MM, à travers l'acquisition ou la perte de translocations spécifiques entre le diagnostic et la rechute.**

Merz et al. (56), en 2017 ont mené une étude rétrospective sur **128 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués après une autogreffe**. Cette étude avait pour but d'analyser l'évolution cytogénétique des altérations par la technique FISH entre le diagnostic et la rechute. Les résultats n'ont montré **aucune évolution significative pour les translocations IGH t(4 ;14), t(11 ;14), t(14 ;16) ni pour les caryotypes hyperdiploïdes entre le diagnostic et la rechute.**

Hoang et al. (59), en 2020 ont réalisé dans le cadre de l'essai clinique Myeloma XI un séquençage du génome entier. 24 échantillons issus des mêmes patients prélevés au moment de la rechute ont permis de faire une comparaison directe de l'évolution clonale entre le diagnostic et la rechute.

Cette étude a mis en évidence plusieurs événements génomiques potentiellement déterminants pour la survie et la résistance aux traitements au moment de la rechute :

- des mutations ponctuelles dans des gènes suppresseurs tels que *TET2* ;
- des **translocations impliquantes notamment MAP3K14**. Une translocation rapprochant le locus IGH du gène *MAP3K14* a été acquise à la rechute chez un patient. Cette translocation ne fait pas partie des cinq translocations IGH ;
- instabilité génomique accrue, avec par exemple des délétions 17p (souvent associées à la perte de *TP53*).

Avet-Loiseau et al. (52) ont mené en 2024 une étude rétrospective monocentrique portant sur 272 patients atteints de MM, afin d'évaluer la stabilité de la translocation t(11 ;14) entre le diagnostic et la rechute. Au diagnostic, 118 patients étaient de la t(11 ;14) et 154 patients ne présentaient pas cette translocation. Tous les patients ont conservé le même statut t(11 ;14) lors de la rechute.

Compte tenu du nombre limité d'études et de l'hétérogénéité des résultats, il est difficile de conclure de manière définitive sur la pertinence de rechercher les translocations IGH lors de la rechute.

➔ Translocation t(11;14)

- Le **CNPath**, l'**IFM** et le **GFCH** ont indiqué que la translocation t(11 ;14) devrait être incluse dans le panel d'altérations moléculaires à rechercher dans le MM. Le CNPath et l'IFM ont précisé que cette translocation doit être recherchée à la fois au diagnostic et lors de la rechute.
- L'**IFM** a également souligné que lorsqu'un panel est conçu pour détecter les translocations t(4 ;14), t(14 ;16), t(14 ;20), il permet aussi de détecter t(11 ;14) qui présente une valeur pronostique neutre mais constitue un marqueur de sensibilité au vénétoclax.
- Le **GFCH** a précisé que t(11 ;14) peut échapper à la détection par SHD dans une proportion non négligeable de cas, en raison de sa complexité et de sa présentation déséquilibrée.

Remarques HAS

La translocation t(11 ;14) est un facteur pronostique standard ou intermédiaire (GFCH, BSH).

Bien que l'utilisation du vénétoclax est recommandée chez les patients en rechute ou réfractaires aux traitements qui présentent une translocation t(11 ;14) (GFCH, GBMHM, NCCN, NCI), il ne dispose pas d'une AMM dans le traitement du MM. Par conséquent, il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT dans cette indication.

En 2019, le vénétoclax a fait l'objet d'un signalement de sécurité par l'ANSM issu de l'**essai clinique BELLINI** évaluant son utilisation dans le traitement du MM. Ce signalement a conduit à l'arrêt des inclusions dans tous les essais cliniques évaluant le vénétoclax dans cette indication (voir le chapitre 4.3).

Ci-dessous les préconisations de l'ANSM²¹ concernant le vénétoclax :

- aucun nouveau patient ne peut être inclus dans les essais cliniques évaluant le vénétoclax dans le myélome multiple (MM) avant qu'une analyse complémentaire des données ne soit réalisée et que la suspension ne soit levée ;
- les patients atteints de MM en cours de traitement par vénétoclax dans les essais cliniques peuvent le continuer après avoir consulté leur médecin hématologue. Les recommandations de prévention du risque infectieux transmises aux investigateurs devront être suivies.

➔ Autres remarques

Le **GFCH** a souligné :

- l'absence dans le panel d'altérations moléculaire proposé de la chromothripsis et du réarrangement MYC, qui sont toutes les deux associées à un pronostique défavorable ;
- les limites du SHD pour détecter la chromothripsis, précisant que cette technique sous-estime la fréquence des remaniements complexes ;
- les limites de la FISH pour la détection de l'ensemble des altérations moléculaires d'intérêt dans le MM, et a suggéré de comparer le SHD à des techniques pangénomiques telles que la cartographie du génome optique et le séquençage du génome entier (WGS).

²¹ [Actualité - Venclyxto \(vénétoclax\) : signal de sécurité issu de l'essai clinique évaluant le vénétoclax dans le traitement du myélome multiple - ANSM](#)

Le **GBMHH** a indiqué que les translocations IGH et les CNV incluses dans le panel proposé peuvent être détectées par le SHD mais aussi par d'autres techniques comme la FISH, la MLPA, la cartographie optique du génome ou le séquençage du génome entier.

Remarques HAS

Les techniques pangénomiques telles que le WGS sont hors du périmètre de cette évaluation.

Par ailleurs, ces techniques sont prises en charge dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG)²². La HAS précise également que l'objectif de cette évaluation n'est pas d'établir un état des lieux de l'ensemble des techniques moléculaires utilisées dans le MM mais de se focaliser spécifiquement sur l'intérêt du SHD ciblé.

Les performances diagnostiques du SHD ciblé évaluées dans deux études (Sudha *et al.* et Yellapentula *et al.*), en comparaison au WGS et aux puces à ADN. Les résultats ont montré une excellente concordance de :

- **100 %** entre le SHD et le WGS pour la détection des translocations ;
- **99 %** pour la détection des CNV, en comparaison au WGS et aux puces à ADN (voir le chapitre 6.2).

Ces résultats suggèrent que le recours aux WGS ou aux puces à ADN dans la recherche des translocations et des CNV, n'est pas indispensable.

Le **GBMHH** a indiqué l'importance de préciser la prévalence des altérations incluses dans le panel et s'est interrogé sur leur caractère indépendants. Selon lui, ces informations pourraient justifier une approche séquentielle : commencer par une technique ciblée afin de détecter les anomalies les plus fréquentes, puis recourir à une seconde technique en cas de résultat négatif.

Remarques HAS

La prévalence des altérations retenues est présentée dans le chapitre 1.2 ainsi que dans la Figure 4. Les altérations secondaires tendent à augmenter au cours de l'évolution de la maladie. Lors des rechutes, leur fréquence peut atteindre jusqu'à **80 % pour le gain(1p21)** et **33 % pour la del(17p)**.

Une approche séquentielle pour la recherche d'altérations moléculaires ne semble pas pertinente. Un patient peut présenter **plusieurs altérations simultanément**. La définition des patients à haut risque moléculaire repose sur l'identification d'une ou de plusieurs altérations, ce qui justifie le recours au SHD ciblé, permettant une analyse globale des altérations d'intérêt en une seule technique.

2. Concernant l'utilité clinique de la recherche de la MRD

Dans son rapport provisoire, la HAS ne recommande pas la recherche de la MRD en soins courants en l'état actuel des connaissances. Bien qu'une MRD négative ait une fonction pronostique sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS), les données disponibles ne permettent pas à l'heure actuelle de la rechercher en soins courants pour une finalité thérapeutique. La HAS

²² [Plan France Médecine Génomique 2025 – PFMG 2025](#)

recommande de conserver le prélèvement de MO initial pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J par SHD.

Remarques des parties prenantes

- Le **CNPBM** propose d'intégrer la recherche du réarrangement V(D)J dans le panel commun plutôt qu'une conservation du prélèvement de MO initial pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J.
- **L'AF3M** a indiqué que des techniques d'analyses de la MRD à partir d'un prélèvement sanguin sont en cours de développement et pourraient faciliter dans le futur la mesure de la MRD après traitement.

3. Concernant la place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM

- Le **GFCH** et le **GBMHM** ont précisé que le seuil de détection du SHD est de 1 % pour la détection des mutations mais qu'il est plus élevé pour la détection des CNV, de l'ordre de 20 à 30 %.
- Le **CNP d'hématologie** et le **GBMHM** ont indiqué qu'il n'existe pas de différence entre la cytométrie en flux et le NGF.
- **L'IFM** a précisé que le réarrangement V(D)J est uniquement détecté par SHD.

Ces éléments ont été pris en considération et ont conduit à des modifications du rapport.

4. Concernant les conditions de réalisation spécifiques au MM

Plusieurs parties prenantes ont précisé que la **réalisation de l'aspiration médullaire n'est pas uniquement réalisée par le biologiste médical, elle est également effectuée par un clinicien ou un médecin hématologue.**

L'IFM a indiqué que le tri plasmocytaire CD138 permet de s'affranchir d'un pourcentage parfois relativement faible de plasmocytes dans l'échantillon : le point crucial réside dans le prélèvement d'un volume suffisant de MO, au minimum de 5ml. Le tri des plasmocytes doit idéalement être réalisé dans un délai de 48h après le prélèvement. Selon le **GBMHM**, il est possible de s'affranchir du tri des plasmocytes lorsque l'envahissement médullaire est important, si le laboratoire maîtrise l'impact de cette procédure.

Le **GFCH** a souligné que très peu de centres en France réalisent le SHD dans le MM. Actuellement, seuls deux centres pratiquent cette analyse, tandis que la FISH a été réalisée chez 6 739 patients dans 22 centres, selon le rapport d'activité du GFCH de 2024.

9. Synthèse du point de vue de l'institution publique sollicitée

Pour rappel (voir chapitre 2.2), l'INCa était la seule institution publique sollicitée dans le cadre de cette évaluation. Son point de vue est reproduit *in extenso* en Annexe 12.

L'INCa n'a pas fait part de son accord ou désaccord avec les conclusions provisoires de ce rapport d'évaluation. Elle a formulé des remarques, parmi lesquelles :

- le rapport a été bien structuré et répond à la saisine, notamment grâce à une analyse de comparaison entre le SHD et d'autres techniques ;
- le nombre limité d'experts consultés pour cette évaluation, en particulier l'absence d'un expert en biologie moléculaire ;
- les recommandations thérapeutiques risquent de devenir rapidement obsolètes et ne sont pas dans le champ de la saisine ;
- il est suggéré de mener une évaluation spécifique sur l'apport de la MRD en tenant compte de la littérature récente et en consultant un groupe d'experts dédié ;
- des suggestions de mise en forme ont également été émises.

Les suggestions de mises en forme ont été prises en considération dans le rapport.

10. Conclusions

Au total, en se fondant sur : i) l'analyse de la littérature synthétique et des études sur les performances diagnostiques du SHD ciblé (chapitre 3), ii) l'identification du (a) niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations moléculaires établi par la classification OncoKB, (b) des avis favorables de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS relatifs aux thérapies ciblées dans le MM, iii) des avis individuels des experts sollicités, iv) le point de vue des parties prenantes (chapitre 8), v) les remarques de l'INCa en tant qu'institution publique de santé (chapitre 9) les conclusions de la HAS quant à l'intérêt du SHD ciblé dans le MM sont présentées ci-dessous.

Au total, dix-neuf documents ont été retenus, incluant quatre revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyses (MA) et dix recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP), ainsi que cinq études sur les performances diagnostiques du SHD.

Altérations moléculaires à analyser dans le MM (Q1)

Les altérations moléculaires sont recherchées sur un **prélèvement de moelle osseuse** pour une finalité **pronostique** et **thérapeutique** au **moment du diagnostic** et **lors de la rechute** ou chez les patients réfractaires aux traitements.

➔ Valeur pronostique

Les **altérations à haut risque** identifiées dans la littérature sont :

- del(17p) ;
- t(4;14)(p16;q32) / *IGH-FGFR3(NSD2)*²³ ;
- t(14;16)(q32;q23) / *IGH-MAF* ;
- del(1p32) mono-allélique ;
- del(1p32) bi-allélique ;
- gain(1q21) / l'amplification(1q21) ;
- t(14;20)(q32;q11) / *IGH-MAFB* ;
- mutation *TP53*.

La présence isolée d'une del(17p), d'une mutation *TP53* ou d'une del(1p32) bi-allélique constitue un facteur pronostique de haut risque dans le MM. La del(17p) nécessite d'être présente dans plus de 20 à 55 % des plasmocytes pour être considérée à haut risque.

La del(1p32) mono-allélique n'entraîne un haut risque que si elle coexiste avec un gain(1q21) ou une amplification(1q21).

Les translocations t(4 ;14), t(14 ;16) ou t(14 ;20) ne sont considérées à haut risque que lorsqu'elles sont associées à un gain(1q21), une amplification(1q21) ou une del(1p32) mono-allélique.

L'inactivation bi-allélique de *TP53* est considérée comme une altération à ultra haut risque.

La translocation **t(11;14)** est un facteur de risque standard ou intermédiaire.

²³ Fusion des gènes *IGH* et *FGFR3* ou fusion des gènes *IGH* et *NSD2* (également appelé *MMSET* ou *WHSC1*).

→ Utilité thérapeutique

Chez les patients présentant des altérations moléculaires à haut risque, il est recommandé de proposer :

- dans six RBP, le recours à une double autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH) chez les patients éligibles ;
- dans trois RBP, l'utilisation du bortézomib en traitement d'induction et/ou en traitement d'entretien.

Le **vénétoclax** est recommandé chez les patients en rechute ou réfractaire aux traitements qui présentent une translocation t(11;14) dans quatre RBP.

Le niveau de preuve de la revue systématique (RS) de Khan *et al*, publiée en 2024 sur l'utilisation du vénétoclax chez des patients en rechute présentant une translocation t(11;14) est limité. La RS portait sur dix études avec de faibles effectifs, allant de 5 à 47 patients. Les résultats étaient hétérogènes, avec un taux de réponse complète variant entre 0 à 58 %, ainsi qu'une survie sans progression (PFS) rapportée dans cinq études allant de 5,8 à 24,8 mois. Les patients ayant reçu moins de trois lignes de traitements antérieures présentaient une meilleure réponse complète et une PFS plus élevée.

A ce jour, aucun médicament n'a reçu un avis de la CT mentionnant une altération moléculaire dans le MM. A noter que le vénétoclax ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du MM. Par conséquent, il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT dans cette indication.

L'ACSH ne relevant pas des domaines d'évaluation de la HAS, aucun avis spécifique n'a été émis à son sujet. Néanmoins, étant donné que ce traitement est essentiel dans la prise en charge du MM, il est important de la prendre en compte dans cette évaluation.

Au total, la HAS estime que la réalisation du SHD ciblé à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO) est justifiée dans la prise en charge du MM, au moment du diagnostic et en cas de rechute, à des fins pronostiques et thérapeutiques. Le panel d'altérations moléculaires à rechercher est le suivant :

- **del(17p), t(14;16) / IGH-MAF, t(4;14) / IGH-FGFR3(NSD2)²⁴, t(14;20) / IGH-MAFB, del(1p32), del(1p32) bi-allélique, gain(1q21), l'amplification(1q21) et la mutation TP53.**

La recherche des translocations t(14;16), t(4;14) et t(14;20) n'est généralement pas réalisée lors de la rechute, sauf si elle n'a pas été effectuée au moment du diagnostic.

Utilité clinique de la recherche de la MRD en soins courants (Q2)

En contexte de recherche clinique, la MRD est recherchée sur des prélèvements de **moelle osseuse** chez des patients en **rémission complète**, par **SHD** ou par **NGF**, à un seuil compris entre **10⁻⁵** et **10⁻⁶**.

Le seuil optimal de détection de la MRD par le SHD est de **10⁻⁶**.

Il existe un *consensus* global concernant la valeur pronostique de la MRD dans le MM. **Une MRD négative est associée à une augmentation de la PFS et de la survie globale (OS).**

²⁴ Fusion des gènes *IGH* et *FGFR3* ou fusion des gènes *IGH* et *NSD2* (également appelé *MMSET* ou *WHSC1*).

Cependant, son utilité thérapeutique en soins courants, concernant l'arrêt, la modification ou la continuité des traitements en fonction de la présence ou non de la MRD reste à confirmer par des essais cliniques.

Une recommandation de bonnes pratiques préconise d'identifier le réarrangement V(D)J par SHD au moment du diagnostic ou de conserver le prélèvement initial de MO pour une identification ultérieure du clone. Deux des quatre experts consultés suggèrent de conserver le prélèvement initial pour une recherche ultérieure du clone, tandis que le CNP de biologie médicale propose d'inclure le réarrangement V(D)J dans le panel commun au lieu de conserver l'échantillon.

Au total, compte tenu du besoin de confirmation par des essais cliniques de l'utilité thérapeutique de la recherche de la MRD, la HAS ne recommande pas cette dernière en soins courants dans le MM, en l'état actuel des connaissances.

La HAS recommande de conserver le prélèvement de MO initial pour une recherche ultérieure du réarrangement V(D)J.

Place du SHD ciblé dans la prise en charge du MM (Q3)

Concernant la détection des altérations moléculaires, le taux de concordance positif :

- entre le **SHD** et la **FISH** était compris entre **92 % et 100 %** pour la détection des **translocations IGH** ;
- entre le **SHD** et les **puces à ADN** (SNP array) était de **97 %** pour la détection des **anomalies du nombre de copies (CNV)** ;
- entre le **SHD** et le **Whole genome sequencing** (WGS) était de **99 %** pour la détection des **CNV**.

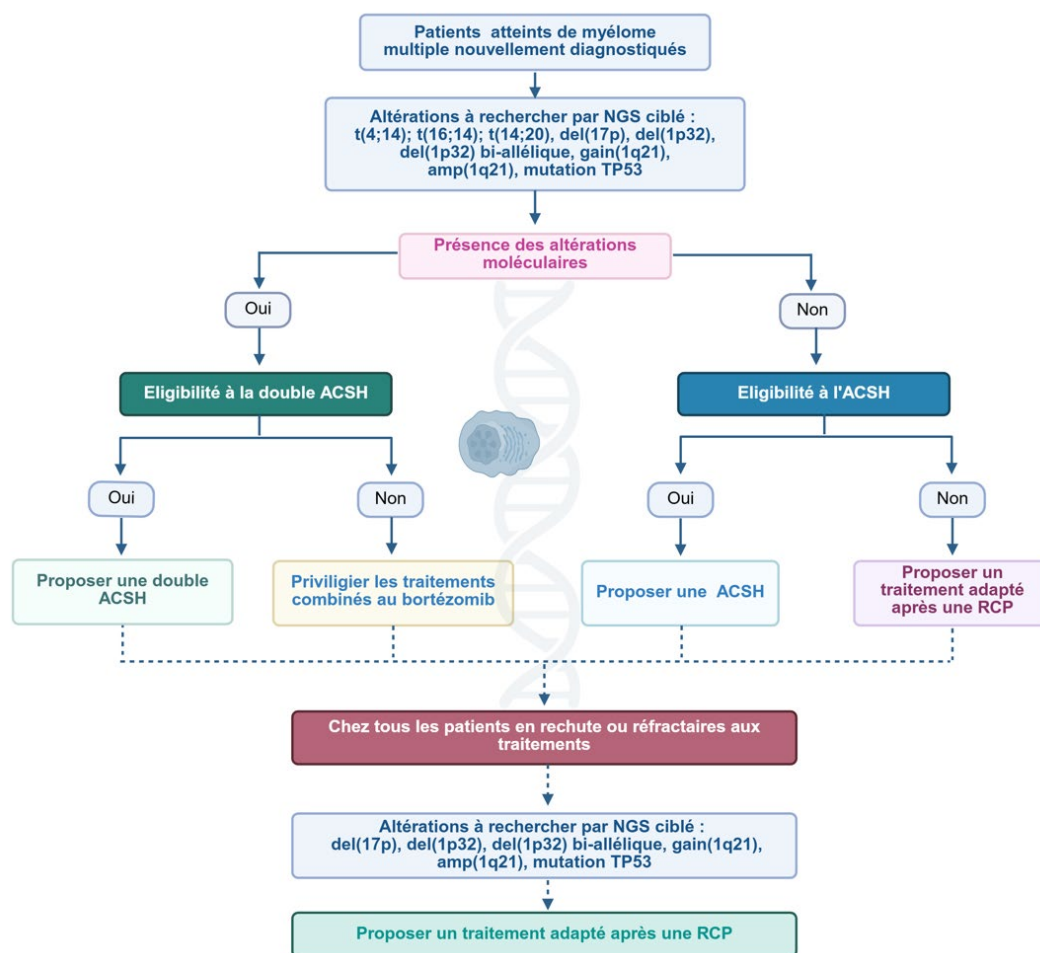


Figure 7. Place du SHD ciblé pour la recherche des altérations moléculaires dans la prise en charge du MM, proposée par la HAS.

Conditions de réalisation spécifiques au MM (Q4)

Les analyses moléculaires dans le MM sont réalisées à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (MO). Les prélèvements doivent être acheminés au laboratoire dans un délai de 24 heures après l'aspiration. Un tri des plasmocytes sur billes magnétiques *CD138+* doit être effectué dans un délai de 48 heures après le prélèvement.

Un seul prélèvement de MO est suffisant pour réaliser les analyses moléculaires dans le MM. Toutefois, le prélèvement de moelle osseuse doit être suffisant, avec un volume minimal de 5 ml. Une concentration minimale de 10 à 15 % est généralement requise pour les analyses moléculaires.

Il convient de préciser la fréquence de l'allèle variant (VAF) dans le compte rendu.

Qualifications requises pour la réalisation des analyses moléculaires dans le MM

L'aspiration de la MO doit être réalisée par un clinicien hématologue ou un biologiste médical.

Le tri des plasmocytes doit être effectué par un biologiste médical spécialisé en hématologie et immunologie ou par un technicien de laboratoire, sous la supervision du biologiste.

La réalisation du SHD dans le MM doit être assurée par les laboratoires de biologie moléculaire accrédité par le Cofrac ou engagé dans une démarche d'accréditation (sur une ligne de portée de génétique somatique pour les structures d'anatomocytopathologie).

Perspectives

La composition du panel d'altérations moléculaires à rechercher par SHD ciblé est sujette à une évolution, en fonction de l'identification de nouvelles données probantes, de nouveaux avis de la CT de la HAS et/ou à défaut de décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'ANSM, le cas échéant. L'actualisation du panel se fera selon les modalités définies par la HAS. Les points d'actualisation potentiels pourraient porter sur :

- l'intérêt de la mesure de la MRD pour orienter les décisions thérapeutiques, telles que l'arrêt, la poursuite ou l'ajustement du traitement. Le Tableau 5 ci-dessous présente une liste non exhaustive des études en cours portant sur l'utilité thérapeutique de la MRD ;
- la recherche de la translocation t(11 ;14) en cas d'avis favorable de la CT ou d'octroi d'accès compassionnel des inhibiteurs BCL-2 (vénétoclax) ;
- la recherche des mutations *NRAS*, *KRAS* et *BRAF* à des fins thérapeutiques, notamment les inhibiteurs *MEK* ;
- le recours à l'ADN circulant pour la détection des altérations moléculaires et l'évaluation de la MRD.

Tableau 5. Etudes en cours sur l'utilisation de la MRD pour guider le traitement du MM.

Etude / Pays	National Clinical Trial Number (NCT)	Type d'étude / Phase	Titre
MASTER-2 Etats-Unis	NCT05231629	Essai clinique randomisé	Traitement séquentiel guidé par la MRD chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué.
MIDAS France Belgique	NCT04934475	Etude prospective multicentrique	Traitement de première ligne adapté à la MRD chez les patients de moins de 66 ans éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
DRAMMATIC Etats-Unis	NCT04071457	Essai clinique randomisé de phase III	Utilisation de la MRD pour orienter le traitement d'entretien après une autogreffe par daratumumab/rHuPH20 associé au légalidomide comparée au légalidomide seul chez les patients atteints de MM.
FASTER Etats-Unis	NCT06974786	Essai clinique randomisé multicentrique de phase II	Utilisation des anticorps bispécifiques en traitement de première ligne comparée à l'autogreffe suivi d'un traitement d'intensification séquentielle guidé par la MRD.

Etude / Pays	National Clinical Trial Number (NCT)	Type d'étude / Phase	Titre
MAGIC-TIEMM Chine	NCT07106736	Etude prospective monocentrique	Traitement par cellules CAR-T adapté à la MRD chez les patients atteints de MM non éligibles à l'autogreffe.
MRD2STOP Etats-Unis	NCT04108624	Etude prospective	Détection de la MRD pour orienter le traitement d'entretien après une autogreffe chez les patients atteints de MM.
- Etats-Unis	NCT05091372	Essai clinique randomisé	Traitement d'entretien après une autogreffe guidé par la MRD chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué : belantamab mafodotin + lénalidomide.

Références bibliographiques

1. Daudignon A, Cuccuini W, Bracquemart C, Godon C, Quilichini B, Penther D. Cytogenetics in the management of multiple myeloma: the guidelines from the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med* 2023;71(4):103427. <https://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2023.103427>
2. Chalopin T. Diagnostic et prise en charge du myélome multiple. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2024;[13-014-E-15].
3. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, *et al.* European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica* 2018;103(11):1772-84. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.189159>
4. Lu X, Andersen EF, Banerjee R, Eno CC, Gonzales PR, Kumar S, *et al.* Guidelines for the testing and reporting of cytogenetic results for risk stratification of multiple myeloma: a report of the Cancer Genomics Consortium Plasma Cell Neoplasm Working Group. *Blood Cancer J* 2025;15(1):86. <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-025-01286-w>
5. Groupe des biologistes moléculaires des hémopathies malignes. Place du séquençage à haut débit (SHD) dans la prise en charge des hémopathies malignes en 2022. Paris: GBMHM; 2022. https://www.gbmhm.fr/wp-content/uploads/2022/09/Recommandations-GBMHM_SHD.pdf
6. Marcon C, Simeon V, Deias P, Facchin G, Corso A, Derudas D, *et al.* Experts' consensus on the definition and management of high risk multiple myeloma. *Front Oncol* 2023;12:1096852. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1096852>
7. Rees MJ, D'Agostino M, Leyboldt LB, Kumar S, Weisel KC, Gay F. Navigating high-risk and ultrahigh-risk multiple myeloma: challenges and emerging strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44(3):e433520. https://dx.doi.org/10.1200/edbk_433520
8. Santé publique France, Coureau G, Mounier M, Trétarre B, Dantony E, Uhry Z, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/enquetes-survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-synthese-des-resultats-tumeurs-solides-et-hemopathies-malignes>
9. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 1.2025. Plymouth Meeting: NCCN; 2024.
10. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jiménez C, Puig N, García-Sanz R. Minimal residual disease in multiple myeloma: past, present, and future. *Cancers* 2023;15(14). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers15143687>
11. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, *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-e46. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
12. European Hematology Association, European Society for Medical Oncology, Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, *et al.* Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(+). *Ann Oncol* 2021;32(3):309-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
13. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, *et al.* European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* 2019;33(8):1851-67. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z>
14. Myeloma Australia, Medical Scientific Advisory Group. Multiple myeloma. Clinical practice guideline. Burnely: MA; 2019.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. NICE guideline. Last updated: 25 October 2018. London: NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>
16. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev* 2024;64:101168. <https://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2024.101168>
17. Comité Français d'Accréditation. Guide technique d'accréditation de la technologie de séquençage à haut débit (NGS). SH GTA 16 - Révision 00 Paris: COFRAC; 2019. <https://tools.cofrac.fr/documentation/sh-gta-16>
18. National Institute for Health and Care Excellence. ClonoSEQ for minimal residual disease assessment in multiple myeloma, acute lymphoblastic leukaemia and chronic lymphocytic leukaemia. Medtech innovation briefing. London: NICE; 2021. <https://www.nice.org.uk/advice/mib278>
19. Oliva S, D'Agostino M, Boccadoro M, Larocca A. Clinical applications and future directions of minimal residual disease testing in multiple myeloma. *Front Oncol* 2020;10. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.00001>
20. Meseha M, Hoffman J, Kazandjian D, Landgren O, Diamond B. Minimal residual disease-adapted therapy in multiple myeloma: current evidence and opinions. *Curr Oncol Rep* 2024;26(6):679-90. <https://dx.doi.org/10.1007/s11912-024-01537-2>
21. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD assessment in multiple myeloma: progress and challenges. *Curr Hematol Malig Rep* 2021;16(2):162-71. <https://dx.doi.org/10.1007/s11899-021-00633-5>
22. Haute Autorité de Santé. Principes d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé (panels de gènes) en génétique somatique des cancers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/principes_evaluation_sequencage_haut_debit_rihn_gene_tique_somatique_cancers.pdf

23. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, *et al.* A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances* 2020;4(23):5988-99. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827>
24. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, *et al.* EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. *Blood* 2024;144(4):359-67. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2024024371>
25. Ye X, Li W, Zhang L, Yu J. Clinical significance of circulating cell-free DNA detection in multiple myeloma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.852573>
26. Khan WJ, Ali M, Hashim S, Nawaz H, Hashim SN, Safi D, Inayat A. Use of venetoclax in t(11;14) positive relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract* 2024;30(3):552-61. <https://dx.doi.org/10.1177/10781552231218999>
27. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021;193(2):245-68. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17410>
28. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, *et al.* EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025. <https://dx.doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>
29. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Version 2.2026. Plymouth Meeting: NCCN; 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
30. National Cancer Institute. Plasma cell neoplasms (including multiple myeloma) treatment (PDQ®)—Health professional version. Updated: November 26, 2024. Bethesda: NCI; 2024. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq>
31. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, *et al.* International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2025;Jco2401893. <https://dx.doi.org/10.1200/jco-24-01893>
32. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours online [En ligne]. Geneva: WHO; 2024.
33. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence du 5 Février 2020. MELPHALAN SUN 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion. Mise à disposition d'un hybride. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17857_MELPHALAN_SUN_PIS_INS_AvisDef_CT17857.pdf
34. Haute Autorité de Santé. REVLIMID (lénalidomide). Historique des avis de la commission de la transparence (9) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983681/fr/revlimid-lenalidomide
35. Haute Autorité de Santé. THALIDOMIDE (thalidomide). Historique des avis de la commission de la transparence (4) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2985295/fr/thalidomide-thalidomide
36. Haute Autorité de Santé. IMNOVID (pomalidomide). Historique des avis de la commission de la transparence (3) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984831/fr/imnovid-pomalidomide
37. Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib). Historique des avis de la commission de la transparence (5) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983369/fr/kyprolis-carfilzomib
38. Haute Autorité de Santé. NINLARO (ixazomib). Historique des avis de la commission de la transparence (5) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983460/fr/ninlaro-ixazomib
39. Haute Autorité de Santé. DARZALEX (daratumumab). Historique des avis de la commission de la transparence (10) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982754/fr/darzalex-daratumumab
40. Haute Autorité de Santé. BORTEZOMIB (bortezomib). Historique des avis de la commission de la transparence (15) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982749/fr/bortezomib-bortezomib
41. Haute Autorité de Santé. NEXPOVIO (sélénexor). Historique des avis de la commission de la transparence (2) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427516/fr/nexpovio-selinexor
42. Haute Autorité de Santé. BLENREP (belantamab mafodotin). Historique des avis de la commission de la transparence (2) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225163/fr/blenrep-belantamab-mafodotin
43. Haute Autorité de Santé. EMPLICITI (elotuzumab). Historique des avis de la commission de la transparence (2) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402920/fr/empliciti-elotuzumab
44. Haute Autorité de Santé. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl). Historique des avis de la commission de la transparence (2) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3348772/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucl
45. Haute Autorité de Santé. TALVEY (talquetamab). Historique des avis de la commission de la transparence (2) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3520243/fr/talvey-talquetamab
46. Haute Autorité de Santé. SARCLISA (isatuximab). Historique des avis de la commission de la transparence (3) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3231122/fr/sarclisa-isatuximab

47. Haute Autorité de Santé. ABECMA (idecabtagene vicleucel). Historique des avis de la commission de la transparence (8) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284942/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel
48. Haute Autorité de Santé. ELREXFIO (elranatamab). Historique des avis de la commission de la transparence (3) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503263/fr/elrexfio-elranatamab
49. Haute Autorité de Santé. TECVAYLI (teclistamab). Historique des avis de la commission de la transparence (5) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3369344/fr/tecvayli-teclistamab
50. Yellapantula V, Hultcrantz M, Rustad EH, Wasserman E, Londono D, Cimera R, *et al.* Comprehensive detection of recurring genomic abnormalities: a targeted sequencing approach for multiple myeloma. *Blood cancer journal* 2019;9(12):101.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0264-y>
51. Sudha P, Ahsan A, Ashby C, Kausar T, Khera A, Kazeroun MH, *et al.* Myeloma genome project panel is a comprehensive targeted genomics panel for molecular profiling of patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2022;28(13):2854-64.
<https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3695>
52. Avet-Loiseau H, Thiébaud-Millot R, Li X, Ross JA, Hader C. t(11;14) status is stable between diagnosis and relapse and concordant between detection methodologies based on fluorescence in situ hybridization and next-generation sequencing in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2024;109(6):1874-81.
<https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.284072>
53. Jimenez C, Jara-Acevedo M, Corchete LA, Castillo D, Ordonez GR, Sarasquete ME, *et al.* A next-generation sequencing strategy for evaluating the most common genetic abnormalities in multiple myeloma. *J Mol Diagn* 2017;19(1):99-106.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.08.004>
54. Poletti A, Taurisano B, Mazzocchi G, Lionetti M, Martello M, Vuong VM, *et al.* Unique molecular assay (UMA): a next-generation sequencing targeted panel for efficient and comprehensive genomic profiling and risk stratification of multiple myeloma. *Haematologica* 2025.
<https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2025.287559>
55. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;12(5):335-48.
<https://dx.doi.org/10.1038/nrc3257>
56. Merz M, Jauch A, Hielscher T, Mai EK, Seckinger A, Hose D, *et al.* Longitudinal fluorescence in situ hybridization reveals cytogenetic evolution in myeloma relapsing after autologous transplantation. *Haematologica* 2017;102(8):1432-8.
<https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.168005>
57. Gabrea A, Leif Bergsagel P, Michael Kuehl W. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair* 2006;5(9-10):1225-33.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2006.05.012>
58. Hebraud B, Caillot D, Corre J, Marit G, Hulin C, Leleu X, *et al.* Lost and gain of t(4;14) and t(11;14) in multiple myeloma patients between relapse and diagnosis: an illustration of clonal dynamic during disease course. *An IFM study. Blood* 2012;120(21):196.
<https://dx.doi.org/10.1182/blood.V120.21.196.196>
59. Hoang PH, Cornish AJ, Sherborne AL, Chubb D, Kimber S, Jackson G, *et al.* An enhanced genetic model of relapsed IGH-translocated multiple myeloma evolutionary dynamics. *Blood Cancer J* 2020;10(10):101.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-00367-2>

Participants

Les organismes professionnels suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail :

- Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH)
- Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath)
- Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF)

Groupe de travail

- Pr Hervé AVET-LOISEAU, hématologie, CHU de Toulouse
- Pr Anne GOMEZ, anatomie et cytologie pathologique, l'IUCT-Oncopole, Toulouse
- Pr Alexandra TRAVERSE-GLEHEN, anatomie et cytologie pathologique spécialisée en hématopathologie, Hôpital Lyon Sud
- Dr Dominique PENTHER, génétique oncologique, Centre Henri Becquerel, Rouen

Parties prenantes

- Conseil national professionnel d'hématologie
- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Conseil national professionnel des pathologistes
- Intergroupe Francophone de Myélome
- Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes
- Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique
- Association Française des Malades du Myélome Multiple

Institution publique en santé

Institut National du cancer

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
ACSH	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASO-PCR	<i>Allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction</i>
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNP	Conseil national professionnel
CNV	Anomalies du nombre de copies
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CT	Commission de la Transparence
ddPCR	<i>Digital Droplet polymerase chain reaction</i>
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
ESCAT	<i>ESMO Scale of clinical actionability for molecular targets</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridation</i>
GMSI	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
HAS	Haute Autorité de santé
INCa	Institut national du cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LAP	Liste des actes et prestations
MA	Méta-analyse
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
MO	Moelle osseuse
MM	Myélome Multiple
MRD	Maladie résiduelle minimale
NGF	<i>Next generation flow cytometry</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PET-CT	Tomographie par émission de positon couplée à la tomodensitométrie
RBP	Recommandation de bonnes pratiques
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RS	Revue systématique
SHD	Séquençage à haut débit
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
WGS	<i>Whole Genome Sequencing</i>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

