



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 140/16

# ATTEINTE RENALE AU COURS DU MYELOME MULTIPLE (à propos de 95 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/06/2016

PAR

Mlle. IDRISSIA AZROUF

Née le 21 Mai 1989 à SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Myélome multiple - Atteinte rénale - Traitement - Evolution

JURY

M. . EL BAAJ MOHAMED .....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. ARRAYHANI MOHAMED .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	} JUGES
Professeur de Néphrologie	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. TACHFOUTI NABIL.....	
Professeur agrégé d'Epidémiologie clinique	

Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
AEG	: Altération de l'état général
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
ClCréat	: Clairance de la créatinine.
CLL	: Chaînes légères libres
CRP	: Protéine c réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
DHA	: Déshydratation
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EPP	: Electrophorèse des protéines plasmatiques
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMWG	: International myeloma working group
IR	: Insuffisance rénale.
IRM	: Imagerie par Résonnance Magnétique
ISS	: International staging system
LB	: Lymphocyte b
LDH	: Lactate déshydrogénase
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	: Myélome multiple.
MPT	: Melphalan, prednisone, thalidomide
MPV	: melphalan, prednisone, Velcade
MS	: Maladie stable
PBJ	: Protéine de Bence Jones
PBR	: Ponction biopsie rénale.

- PS : Ponction sternale
- PU : Protéinurie
- RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa
- RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa Ligand
- RC : Réponse complète
- RP : Réponse partielle
- SWOG : South-west oncology group
- TBRP : Très bonne réponse partielle
- VAD : Vincristine-adriamycine-dexaméthasone
- VD : Velcade, dexaméthasone
- VMCP : Vincristine-melphalan-cyclophosphamide-prednisone
- VRD : Velcade Revlimid dexaméthasone
- VTD : Velcade, thalidomide, dexaméthasone

## Liste des figures

Figure 1 : Structure des immunoglobulines .....	16
Figure 2 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire .....	22
Figure 3 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM. ....	24
Figure 4: Rein myélomateux.....	41
Figure 5 : Maladie de dépôts des immunoglobulines Monoclonales.....	42
Figure 6 : Amylose AL à la biopsie rénale .....	44
Figure 7: Répartition selon les tranches d'âge .....	56
Figure 8: Répartition selon le sexe .....	57
Figure 9 : Antécédents médicaux et toxiques .....	58
Figure 10: Mode de recrutement. ....	59
Figure 11 : Moment de découverte de l'atteinte rénale par rapport au diagnostic du myélome.....	60
Figure 12 : Manifestations extra-rénales chez nos patients. ....	62
Figure 13: Pic monoclonal étroit à l'EPP.....	64
Figure 14: Identification d'une immunoglobuline monoclonale (IgG-k) par immunofixation. ....	65
Figure 15: Plasmocytes tumoraux d'un myélome multiple exprimant CD138 (a) et montrant une monotypie Kappa (b) en immunohistochimie (biopsie médullaire). .....	70
Figure 16: Lésions bien définies « à l'emporte-pièce » sont observées dans la voûte crânienne.....	72
Figure 17 : Fracture pathologique de l'humérus avec de multiples images ostéolytiques .....	73
Figure 18 : Scanner du rachis lombaire, ostéolyse du L4-L5 et S1.....	73

---

Figure 19 : Tomodensitométrie lombaire : lyse étagée (A) des corps vertébraux de L3, L4 et L5. Atteinte du mur postérieur de L5. Volumineuse lésion lytique de l'aile iliaque droite (B). .....	74
Figure 20 : Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie. .	74
Figure 21 : Répartition des patients selon l'index pronostique international ISS.	75
Figure 22 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère intention.....	76
Figure 23 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 2ème ligne.	77
Figure 24 : Réponses rénales après traitement .....	79
Figure 25 : Répartition des différents types de réponse thérapeutique. ....	80
Figure 26 : Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre d'un myélome.....	105
Figure 27 :Schéma comparatif des lacunes du myélome et des métastases ....	108

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés des différentes immunoglobulines.....	17
Tableau 2 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG.....	29
Tableau 3: Classification de Durie et Salmon .....	31
Tableau 4 :International Staging System (ISS).....	32
Tableau 5: Critères de réponse thérapeutique (IMWG).....	36
Tableau 6 : Atteinte rénale du myélome .....	37
Tableau 7: Critères de réponse rénale après chimiothérapie dans le myélome multiple (International Myeloma Working Group).....	52
Tableau 8: Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie.....	59
Tableau 9: Manifestations générales et rénales chez nos patients.....	61
Tableau 10 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP.....	63
Tableau 11: Répartition en fonction du type du myélome multiple.....	64
Tableau 12: Répartition des types de chaînes légères.....	65
Tableau 13 : Rapport CLL kappa/lambda.....	66
Tableau 14 : Profil biologique rénal au cours du myélome multiple.....	67
Tableau 15 : Stades de l'insuffisance rénale chronique au diagnostic.....	67
Tableau 16: Numération formule sanguine.....	68
Tableau 17: Répartition du taux de la bêta 2 microglobuline .....	69
Tableau 18 : Répartition du taux de CRP .....	69
Tableau 19: Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire .....	69
Tableau 20 : L'évolution des paramètres biologiques.....	79
Tableau 21 : Facteurs prédictifs cliniques d'une mauvaise réponse rénale au cours du myélome.....	81
Tableau 22 : Facteurs prédictifs paracliniques d'une mauvaise réponse rénale au cours du MM.....	83

Tableau 23 : Facteurs prédictifs de mauvaise évolution du MM. ....	84
Tableau 24 : Facteurs prédictifs de mortalité. ....	85
Tableau 25: Distribution selon age et sexe dans différentes séries de manifestations rénales et MM. ....	89
Tableau 26 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs. ....	92
Tableau 27 : Variation en fonction des différents isotypes. ....	98
Tableau 28 : Etude comparative de l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie par rapport aux différentes séries. ....	100
Tableau 29 : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature....	101
Tableau 30 : Fréquence de l'hypoalbuminémie dans différentes séries de la littérature ....	102
Tableau 31 : Résultats du myélogramme dans différentes séries Taux de plasmocytes en pourcentage.....	103

## Liste des Annexes

Annexe1:Fiche d'exploitation.....	
Annexe 2: Critères diagnostiques du MM selon le SWOG .....	
Annexes3: Schémas des protocoles de chimiothérapie cités dans cette étude .....	

# PLAN

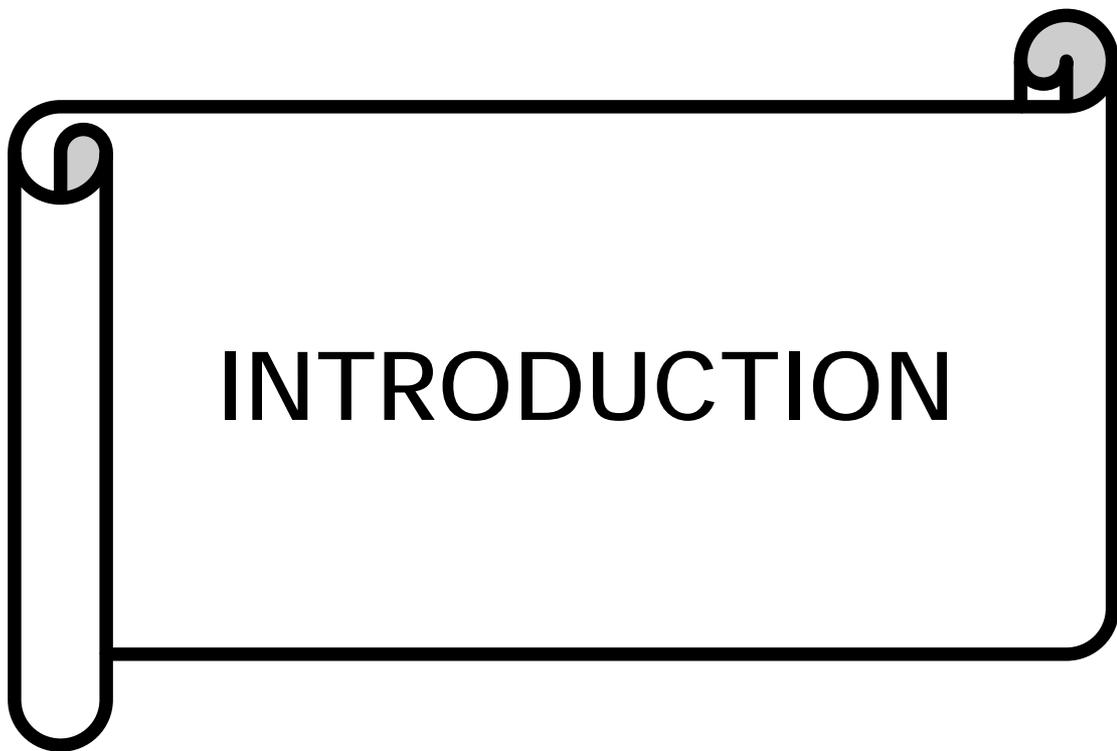
INTRODUCTION .....	11
RAPPELS .....	14
I. Immunoglobulines .....	15
1. Définition-généralités : .....	15
2. Structure des immunoglobulines .....	15
3. Classes et sous classes des immunoglobulines : .....	16
II. Myélome multiple .....	17
1 . Généralité , Historique .....	17
2 .Physiopathologie.....	18
3 .Conséquences cliniques et physiopathologie de l’expansion clonale myélomateuse.....	23
4 .Critères diagnostiques du myélome multiple .....	28
5. Critères pronostiques.....	30
6 .Prise en charge thérapeutique .....	33
III. Atteinte rénale au cours du myélome multiple .....	37
1 .Physiopathologie.....	37
2 .Types d’atteintes rénales rénales au cours du myélome multiple.....	40
3 .Prise en charge .....	45
MATERIELS ET METHODES.....	47
1. Type d’étude .....	48
2. Population d’étude.....	48
2.1Recueil des données.....	48
2.2 Critères d’inclusion .....	48
2.3 .Paramètres étudiés.....	49
3. Définitions.....	51
4. Analyse statistique.....	54

---

RESULTATS.....	55
A.Etude descriptive.....	56
I. Profil démographique.....	56
1. Age.....	56
2. Sexe.....	57
3. Comorbidités.....	57
II.Profil clinique.....	58
1. Mode de recrutement.....	58
2. Circonstances de découverte.....	59
3. Délai de diagnostic.....	60
4. Manifestations cliniques.....	60
III.Profil biologique.....	63
1.Composant monoclonal.....	63
2. Biologie d'atteinte rénale.....	66
3. Hémogramme.....	68
4. Autres paramètres biologiques.....	69
IV. Aspects anatomopathologiques.....	69
V.Aspects radiologiques.....	71
VI. Classification pronostique.....	74
VII. Modalités thérapeutiques.....	75
VIII. Profil évolutif.....	78
B.Etude analytique.....	81
I.Facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale.....	81
II.Facteurs de mauvaise évolution du MM.....	84
III.Facteurs prédictifs de mortalité.....	85

---

Discussion .....	86
1. Données démographiques .....	87
2. Caractéristiques cliniques .....	90
3. Caractéristiques biologiques et anatomopathologiques .....	92
4. Données PBR .....	104
5. Caractéristiques radiologiques .....	106
6. Classification pronostique .....	111
7. Modalités thérapeutiques.....	112
8. Profil évolutif et pronostic des patients myélomateux avec atteinte rénale .....	119
9. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale .....	119
CONCLUSION.....	121
RESUME.....	123
REFERENCES .....	141



Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne fréquente qui touche principalement les sujets âgés. Il représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer[1] .

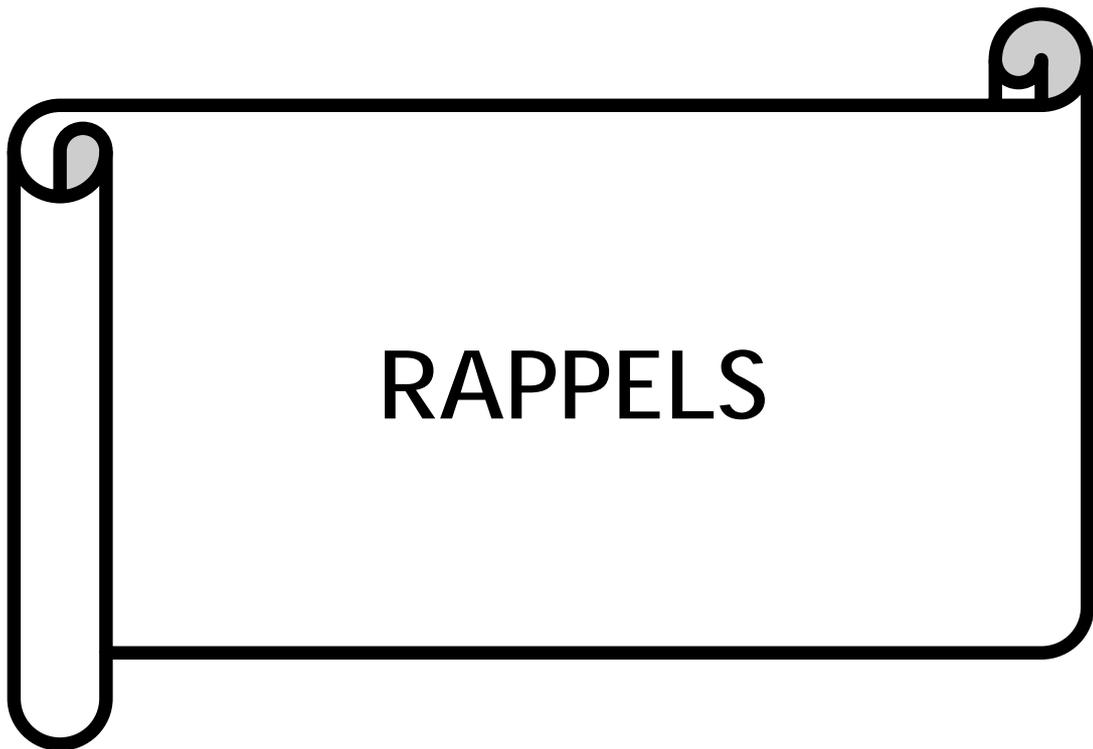
L'atteinte rénale est présente chez plus de 50 % des patients atteints de MM, celle-ci est due à une production excessive de chaînes légères d'Ig monoclonales. 12 à 20% ont une insuffisance rénale aiguë et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendant [2]. La néphropathie à cylindre myélomateux ou tubulopathie myélomateuse est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome et représente 80 % des insuffisances rénales aiguës. Elle est liée à la précipitation intra tubulaire de cylindres composés de l'agrégation de chaînes légères néphrotoxiques et de la protéine de Tamm et Horsfall synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Cette obstruction tubulaire conduit à la rupture de la membrane basale.

La néphropathie par dépôts (glomérulaires et/ou tubulo-interstitiels) peut aussi être observée. D'une part on peut retrouver des dépôts de fibrilles d'amylose de type AL qui se caractérisent par le dépôt extracellulaire de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets formant ainsi des fibrilles. Dans la maladie de Randall, on observe des dépôts non fibrillaires de chaînes légères.

Cette atteinte rénale peut être déclenchée ou aggravée par une déshydratation, une infection, des traitements médicamenteux (notamment l'injection de produits de contraste iodés) ou encore l'hypercalcémie (précipitation des sels de Ca au niveau tubulaire). C'est une cause majeure de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM.

Objectifs de notre étude :

- ✓ Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs des atteintes rénales au cours du MM.
- ✓ Identifier les facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale au cours du MM.
- ✓ Ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution et de mortalité des patients atteints de MM avec atteinte rénale.



## I. Immunoglobulines

### 1. Définition-généralités

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires et les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est-à-dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les Ig sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction anticorps.

On les regroupe en 5 classes principales: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal.

### 2. Structure des immunoglobulines

Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale:

- d'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy)
- d'autre part deux chaînes légères dites L (light)

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de l'extrémité carboxyterminale. Chaque chaîne comporte deux parties: une partie constante C-terminale et une partie variable N-terminale (figure1).

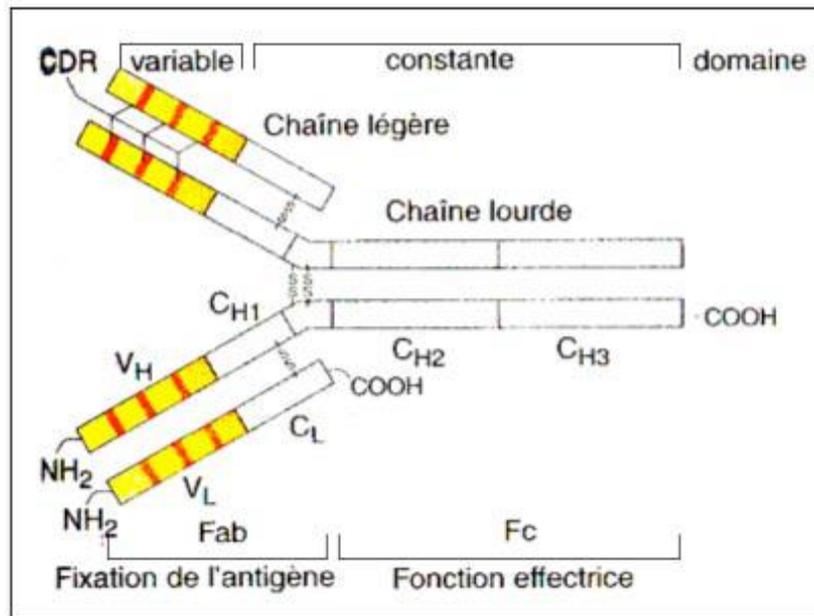


Figure 1 : Structure des immunoglobulines [3]

### 3. Classes et sous classes des immunoglobulines

La nature des chaînes lourdes détermine la classe et la sous-classe des Ig.

Chez l'homme, on distingue, comme vu précédemment, 5 classes d'Ig ayant chacune un type de chaîne lourde différent : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Au sein d'une même classe d'Ig, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  et  $\gamma_4$  et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ [4] (tableau1).

Tableau 1 : Propriétés des différentes immunoglobulines.

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaines lourdes	γi	αi	μ	ε	δ
Sous-classe	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Poids moléculaire (KDa)	150	Entre 150 400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocyte B, sang	Basophiles, mastocytes	Lymphocyte B
Rôle	neutralisation des toxines, bactérie et virus	Agglutination, neutralisation des bactéries et virus	Agglutination, voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

## II. Myélome multiple

### 1. Généralités et historique

Bien que la plus ancienne preuve de myélome multiple date des momies égyptiennes, le premier cas décrit remonte très probablement à 1844, où une patiente dénommée Sarah Newbury décéda à Londres suite à de multiples fractures et tassements. L'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et une abondance de cellules claires, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant. Le premier cas avéré de myélome multiple fut cependant un autre patient, dont les urines furent examinées par le Dr Bence-Jones. Le Dr Otto Kähler, quant à lui, publiera en 1889 à Prague une description clinique détaillée du MM ou « maladie de Kähler »[6].

Le myélome multiple est une hémopathie maligne appartenant aux dyscrasies plasmocytaires. La prolifération néoplasique d'un clone plasmocytaire induit un envahissement de la moelle hématopoïétique, engendrant ainsi différentes manifestations cliniques et biologiques comme l'anémie, l'hypercalcémie, les lésions ostéolytiques et l'insuffisance rénale. Le plasmocyte malin sécrète une immunoglobuline (ou une chaîne légère) complète ou non, détectée à l'électrophorèse des protéines. Le pic ainsi détecté caractérise la monoclonalité de cette hémopathie, l'isotype en est identifié par immunofixation.

Le myélome est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes en termes de fréquence. Il représente 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes. On recense environ 3 à 4 cas pour 100 000 habitants par an. Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans [7].

## 2. Physiopathologie

### a. Origine de la cellule tumorale myélomateuse

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique[8]. En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1 à 2 % des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post-centrogerminatif de la cellule [9].

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe, chez un même patient, des populations de

cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférants au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique est en faveur de cette hypothèse [10]. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes).

La cause de la prolifération plasmocytaire maligne n'est pas connue, mais une instabilité génétique est vraisemblablement impliquée, se manifestant par des erreurs au cours des modifications spécifiques de l'ADN des cellules B que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une activité cellulaire anormale traduisant la malignité.

Finalement, les étapes d'apparition du myélome pourraient être la stimulation antigénique, la sélection d'un clone anormal, l'expansion de ce clone et la progression vers la malignité à la suite d'événements génétiques comme l'activation d'oncogènes.

#### b. Oncogenèse

Le myélome multiple est précédé par un état « prémyélomateux indolent » (99 % des cas) nommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et/ou par un plasmocytome solitaire osseux.

En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques Successives [11]. La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH) [12-14]. Au stade

MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présente une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic.

Dans le cas des MGUS, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence de mutations successives des cellules tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du myélome multiple sont des facteurs pronostiques.

### c. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement

Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions s'organise. Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires et par l'action de cytokines et de facteurs de croissance, et permettent de recruter les plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération optimale. Cliniquement, cette interaction se manifeste par des lésions osseuses, qui sont un des signes cliniques majeurs du MM. Les facteurs de croissance et les cytokines vont donc permettre la progression du clone tumoral par l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique (récepteurs tyrosine kinases, récepteurs aux cytokines). Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement. (figure 2)

Physiologiquement, L'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du myélome multiple cette IL est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes mais aussi par les cellules plasmocytaires elles-mêmes. Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le TNF $\alpha$ , l'IL-1b, le TGF $\beta$ , le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans ces voies de signalisation. Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses. Le GDF15 active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie [15]. La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF -Kb [16]. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle.

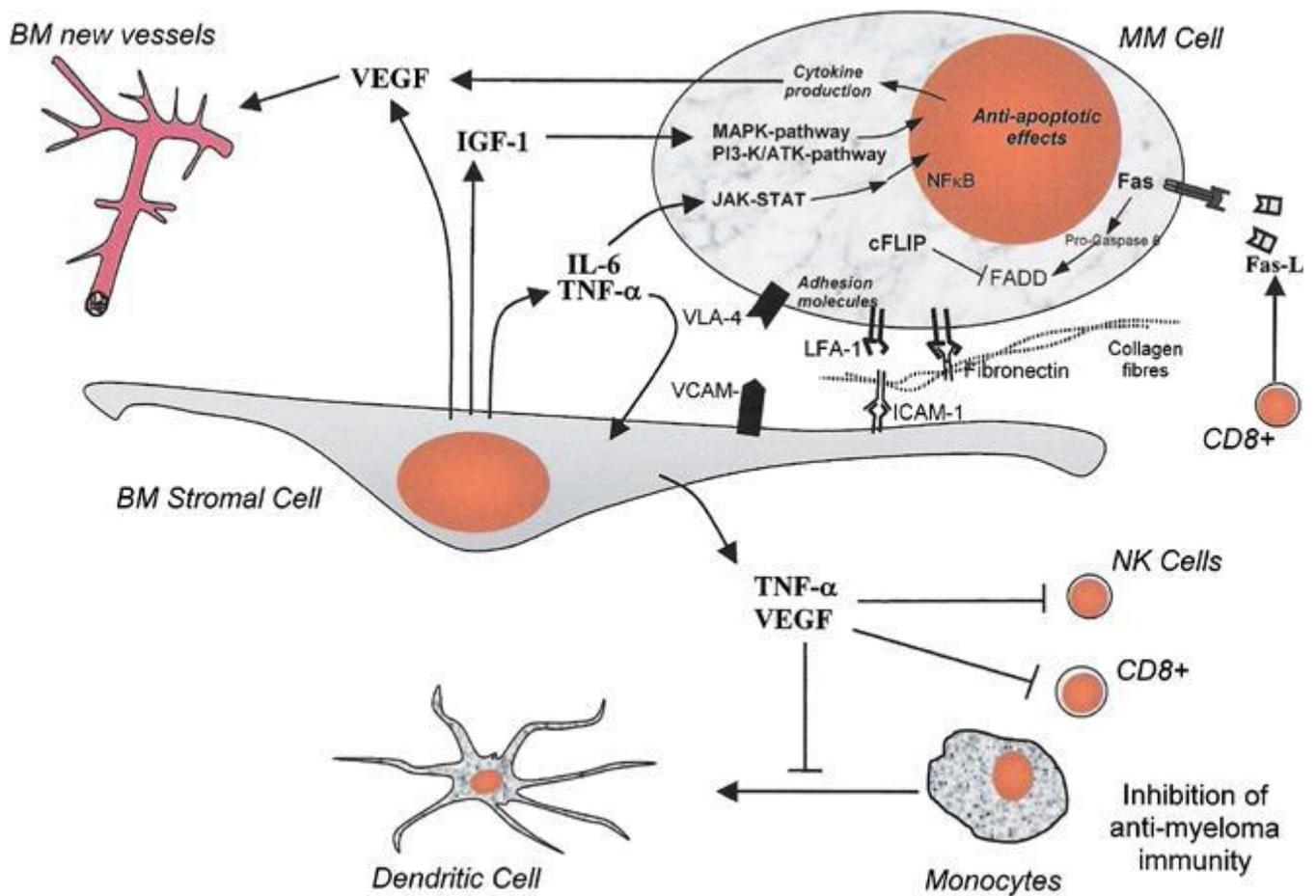


Figure 2 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire

[17]

### 3. Conséquences clinico-biologiques et physiopathologie de l'expansion clonale myélomateuse

Les éléments cliniques qui caractérisent le MM peuvent être présents dès le diagnostic, ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Différents symptômes généraux, non spécifiques mais habituels et précoces sont présents tels qu'une altération de l'état général. À côté de cela, le MM se manifeste par des symptômes plus spécifiques, notamment osseux et rénaux.

#### Ø Atteinte osseuse

Une grande partie de la morbidité du myélome est imputable à des douleurs osseuses et des fractures pathologiques en raison d'un déséquilibre de formation et de résorption de la trame osseuse. Elles résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes. En effet, ces derniers stimulent la sécrétion de cytokines activatrices des ostéoclastes, telles que les interleukines (IL) : IL-6, l'IL-1, le Tumor Necrosis Factor TNF- $\beta$ , ou encore les Macrophage Protein Inflammatoire (MIP-1a, MIP-1b) aboutissant à une augmentation de la résorption osseuse avec ostéolyse diffuse ou multifocale. De plus, il existe une dérégulation du système RANK-RANK ostéoprotégérine (système essentiel dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes) [18].

Le récepteur RANK est présent à la surface des ostéoclastes et appartient à la famille des récepteurs au TNF. L'agoniste de ce récepteur RANK est le RANK-L (RANK-ligand), protéine exprimée et libérée par les ostéoblastes et par les lymphocytes T. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose. (figure 3)

L'ostéoprotégérine, appelée OPG, également sécrétée par les ostéoblastes, est une protéine soluble qui joue le rôle de récepteur-piège pour le RANK-L (c'est-à-dire que RANK-L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé).

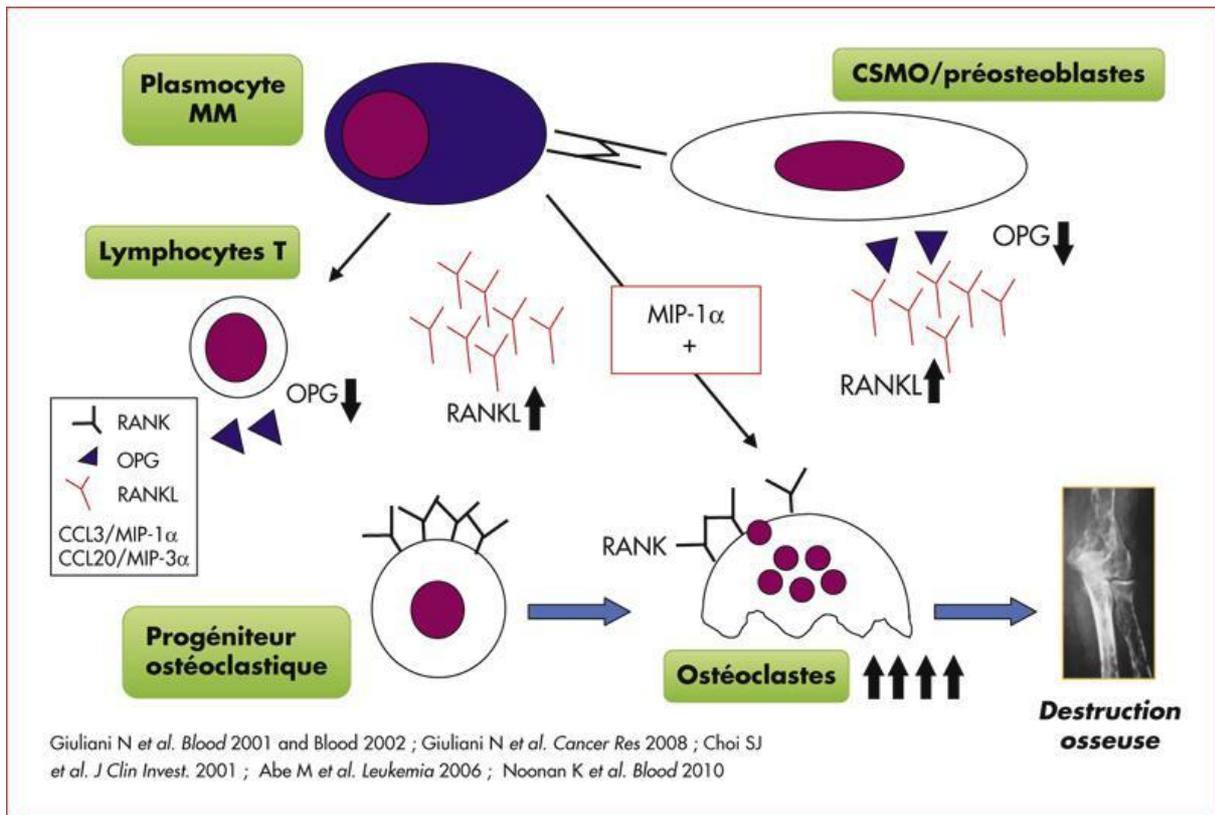


Figure 3 : Physiopathologie de l'activation ostéoclastique au cours du MM.

Les douleurs osseuses sont fréquemment révélatrices du MM, et concernent environ 70 % des patients au moment du diagnostic. Elles sont localisées principalement au rachis et aux côtes, évocatrices quand elles sont diffuses [19]

### Ø Signes d'atteinte rénale

Les manifestations rénales sont fréquentes au cours du myélome, parfois révélatrices de la maladie et alourdissant son pronostic.(voir chapitre III)

### Ø Les infections

La diminution des immunoglobulines polyclonales est très fréquente au cours du myélome multiple. Elle est le reflet d'une suppression des lymphocytes B CD19 + et affecte spécifiquement les stades précoces et tardifs de la différenciation normale B. L'effet immuno-suppresseur de TGFB (*T Growth Factor Bêta*) sur les cellules B, et l'absence de signaux accessoires des cellules B provenant des cellules T Helper sont les mécanismes les plus souvent impliqués[20]. Outre le déficit de l'immunité humorale, la survenue des infections est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T, cellules NK), la corticothérapie à fortes doses et la neutropénie induite par la chimiothérapie. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires (pneumocoque, *Hémophiles Influenzae*), urinaires ou encore des septicémies à gram négatif [21].

### Ø Signes neurologiques

L'atteinte neurologique majeure dans le MM reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un plasmocytome. La symptomatologie d'apparition brutale se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens).

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible [22]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies

iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par le thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé.

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique[23].

#### Ø Syndrome d'hyperviscosité

Lorsque le taux d'Ig est important, l'hyperprotidémie peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité et d'une hypervolémie plasmatique. Différents symptômes sont alors observés comme un syndrome hémorragique par thrombopathie avec des échymoses, des épistaxis, des hémorragies intestinales. D'autres symptômes neurologiques comme des céphalées, des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM. Il se rencontre rarement dans le MM (2%) [24] mais nécessite des plasmaphérèses en urgence.

#### Ø Anémie :

L'anémie est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome. Il s'agit d'une anémie normocytaire normochrome peu ou pas régénérative. L'envahissement médullaire par les plasmocytes malins et la présence des cytokines du micro environnement inhibitrice de l'érythropoïèse (action du TNF et de l'IL1) explique d'une part cette anémie.

Le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec baisse du taux plasmatique de l'érythropoïétine contribue aussi à l'anémie. Le taux d'hémoglobine se situe le

plus souvent vers 10 g/dl. La fatigue est donc un symptôme classique du myélome multiple.

En 2002 Silvestri et al ont décrit le mécanisme principal d'altération de l'érythropoïèse dans le myélome, le contact direct entre érythroblastes immatures et plasmocytes malins par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs de la lignée rouge, une inhibition de leur maturation et une apoptose[25].

#### Ø Modifications biochimiques

L'hypoalbuminémie est due à l'action de l'interleukine 6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes.

De même l'augmentation des taux de CRP s'explique par la stimulation par l'interleukine 6 d'un facteur nucléaire dénommé NF-IL 6. Ce facteur entraîne la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que la CRP [26].

L'hypercalcémie est principalement due à l'augmentation de la résorption ostéoclastique. Cependant pour certains auteurs le peptide apparenté à la parathormone (PHP) jouerait un rôle dans l'aggravation de cette hypercalcémie. En effet, comme la parathormone, il stimule localement la résorption osseuse en synergie avec les cytokines telles que l'interleukine 6, leTNF $\beta$ . Le PTHrP peut également majorer l'hypercalcémie en diminuant l'excrétion calcique urinaire [27].

#### 4. Critères diagnostiques du MM

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution.

En 2014, le IMWG a mis à jour les critères de diagnostic pour MM (Tableau 2) [28]. La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (Plasmocytose  $\geq 60\%$ , Ratio des CLL  $\geq 100$ ,  $> 1$  lésions focales sur IRM) à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », à savoir:

- une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale,
- une atteinte Rénale, avec une créatininémie supérieure à 175  $\mu\text{mol/L}$  (soit 20 mg/L),
- une Anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en-dessous de la limite inférieure normale,
- des lésions osseuses (Bone), lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.

Comme on le voit sur le tableau 2, le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique avec présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessus), ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée et du MM asymptomatique.

Tableau 2 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG

Gammopathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/L Et plasmocytose médullaire < 10%
Myélome asymptotique	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale sérique ≥ 30 g/L ou urinaire ≥ 500 mg/24h et/ou plasmocytose médullaire : 10%-60% et Absence des biomarqueurs suivants de malignité: § Plasmocytose ≥ 60% § Ratio des CLL ≥ 100 § > 1 lésions focales sur IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères CRAB	Plasmocytose médullaire ≥ 10% et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. Et Présence d'une ou plusieurs des biomarqueurs suivants de malignité: § Plasmocytose ≥ 60% § Ratio des CLL ≥ 100 § > 1 lésions focales sur IRM

- C pour hypercalcémie ( $\geq 11\text{mg/dL}$  ou  $\geq 2,75\text{mmol/L}$ ) ;
- R pour insuffisance rénale (créatininémie  $> 177\ \mu\text{mol/L}$  ou  $> 20\text{mg/L}$ ) ;
- A pour anémie (taux d'hémoglobine  $< 10\ \text{g/dl}$  ou plus de  $2\ \text{g/dl}$  en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- B pour lésions osseuses (Bone lesions) : au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique.

## 5. Critères pronostiques du MM

### a. Classification de Durie et Salmon

La classification historique de Durie et Salmon a été publiée en 1975 [29]. Elle permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM et repose sur des critères cliniques et biologiques simples tel que le pourcentage d'infiltration médullaire par les plasmocytes, la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou des chaînes légères de l'immunoglobuline urinaire, le taux d'hémoglobine, la calcémie, l'atteinte rénale du patient et enfin le nombre de lésions osseuses ostéolytiques traditionnellement défini par la radiographie du squelette. Les patients sont ainsi classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et de la fonction rénale qui définit des sous groupes (Tableau 3).

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2005 par l'INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION. Elle se nomme SALMON DURIE et PLUS. En plus des critères classiques, cette classification propose d'utiliser les techniques d'imagerie moderne telles que le scanner, la TEP/CT au [18F] -FDG ou l'IRM de la colonne vertébrale pour apprécier les lésions osseuses.

Tableau 3: Classification de Durie et Salmon

Stade	Critères	Masse tumorale (x10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> )
I	Tous ces critères sont présents : § Hémoglobine > 10g/dl § Calcémie normale ≤ 120 mg/l § Os normal ou plasmocytome isolé § Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, Ig monoclonale urinaire < 4 g/24 h	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6-1,2 (intermédiaire)
III	L'un au moins des critères suivants : § Hémoglobine < 8,5 g/dl § Calcémie > 120 mg/l § Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques) § Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, Ig monoclonale urinaire ≥ 12 g/24 h	> 1,2 (élevée)
Sous-classification : A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/L). B - Fonction rénale anormale (créatininémie ≥20 mg/L).		

Cette classification reste d'actualité mais il ne faut pas ignorer que sa valeur pronostique est finalement inférieure à celle de la β2m et des anomalies cytogénétiques.

b. International Staging System (ISS)

ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la β2m sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades.[30] (Tableau 4)

Tableau 4 :International Staging System (ISS)

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ et albumine $\geq 35 \text{ g/l}$	62 mois
II	Ni stade I ni stade III	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

c. Classifications cytogénétiques et moléculaires

Depuis déjà plusieurs années, les anomalies cytogénétiques ont montré qu'elles jouaient un rôle important dans l'évolution de certaines hémopathies malignes et avaient même parfois un impact dans le choix du traitement de celles-ci. C'est notamment le cas pour les leucémies aiguës et les myélodysplasies. Pour ce qui est du MM, la mise en évidence de la valeur pronostique de certaines anomalies cytogénétiques est beaucoup plus récente. A l'heure actuelle, la connaissance de la présence de ces anomalies nous permet d'avoir une indication sur l'évolution future de la maladie mais n'a à ce jour toujours aucun poids sur le choix du traitement [31].

Une première classification génétique, basée sur la ploïdie, identifie grossièrement une catégorie de patients avec un pronostic favorable (hyperdiploïdes) et une catégorie de patients avec un pronostic défavorable (non hyperdiploïdes) [32, 33].

De plus, on peut retrouver des anomalies structurales sous forme de translocations concernant de nombreux chromosomes et de nombreux locus sur le bras court ou long d'un chromosome, les plus remarquables font intervenir le chromosome 14, et plus particulièrement le locus 14q32 des chaînes lourdes des Ig (IgH).

## 6. Prise en charge thérapeutique

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

En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique et une simple surveillance clinico-biologique est alors préconisée [34].

En cas de myélome symptomatique, c'est principalement l'âge qui déterminera le type de prise en charge. Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute.

### a. Thérapie initiale :

Plusieurs schémas thérapeutiques sont utilisés pour traiter le MM. Parmi les protocoles couramment utilisés au cours des dernières années dans le traitement du MM nouvellement diagnostiqué sont lénalidomide et dexaméthasone (Rd), bortezomib, lenalidomide, et la dexaméthasone (VRD), bortezomib, la thalidomide et la dexaméthasone (VTD), et bortezomib, cyclophosphamide, et la dexaméthasone (VCD)[35].

Dans une étude récente menée par le Southwest Oncology Group (SWOG), la survie sans progression et la survie globale étaient significativement supérieures avec VRD par rapport à Rd [36]. D'autres études ont rapporté des taux de réponse supérieurs avec VTD par rapport aux autres protocoles de doublets [37, 38]. Une récente étude randomisée a également constaté que le régime de triplet VTD, qui contient un inhibiteur du protéasome (bortezomib) et un agent immunomodulateur (thalidomide), est supérieur à VCD[39].

La dexaméthasone à faible dose (40 mg une fois par semaine) préférable dans tous les régimes (Rd, VRD, VTD, VCD, etc.) afin de minimiser la toxicité et augmenter la survie globale [40]. De même, le calendrier une fois par semaine sous-cutanée de bortézomib est préféré dans tous les régimes. Des études ont révélé que la neurotoxicité du bortézomib peut être considérablement diminuée par l'administration de bortézomib une fois par semaine au lieu de deux fois par semaine [41, 42].

#### b. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'autogreffe améliore la réponse et prolonge la médiane de survie globale du MM d'environ 12 mois [43–46]. L'éligibilité à l'autogreffe est basée sur l'âge qui est généralement limité à 65 ans, le statut de performance et les comorbidités. Le conditionnement préféré est le mélphalan (200 mg / m<sup>2</sup>)[47].

Quatre essais randomisés ont constaté que la survie est similaire si l'autogreffe est faite tôt (immédiatement après 4 cycles d'induction) ou retardée (au moment de la rechute comme thérapie de sauvetage)[48–50].

#### c. Traitement d'entretien

De nombreux essais ont été menés au cours des années testant le traitement d'entretien du MM, soit après autogreffe de CSH ou après 12 à 18 mois de la thérapie à dose standard. Toutefois, les agents utilisés étaient soit inefficaces, toxiques, ou les deux, et aucune de ces approches n'a permis un gain sur le terrain clinique. La thalidomide avait de modestes avantages sur la survie sans progression et la survie globale comme traitement d'entretien dans 2 essais randomisés mais présente les inconvénients de toxicité hématologique [51, 52].

Les résultats concernant le Lénalidomide à faible dose sont prometteurs en post greffe. Il prolonge la survie sans progression mais semblerait donner des cancers secondaires.

Le bortézomib a amélioré la survie sans progression et la survie globale et a montré des effets bénéfiques chez les patients à faible risque de délétion 17p [53, 54] .

#### d. Traitement de rechute

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement. Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison. La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG (Tableau 5) déterminée par la quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (+/- urinaires) ou encore par le dosage sérique des chaînes légères libres pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant. Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP-FDG et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours [55].

Tableau 5: Critères de réponse thérapeutique (IMWG).

Réponse complète (RC)	<p>§ IF du sérum et des urines négative ou ratio CLL normal si absence de composant monoclonal détectable et</p> <p>§ Disparition de tout plasmocytome des tissus mous et</p> <p>§ Plasmocytose médullaire &lt; 5%</p>
Réponse complète stricte	<p>§ Critères de RC et</p> <p>§ Ration CLL normal et</p> <p>§ Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence</p>
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<p>§ Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse ou</p> <p>§ Réduction de <math>\geq 90\%</math> de l'Ig monoclonale sérique (ou de la CL sérique) et l'Ig monoclonale dans les urines &lt; 100 mg/j</p>
Réponse partielle (RP)	<p>§ Réduction <math>\geq 50\%</math> de l'Ig monoclonale sérique et</p> <p>§ Réduction <math>\geq 90\%</math> de l'Ig monoclonale dans les urines ou &lt; 200 mg/j.</p> <p>§ Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50\%</math> de CLL sériques.</p> <p>§ Si l'Ig monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50\%</math> de plasmocytose médullaire, si initialement <math>\geq 30\%</math>.</p> <p>§ En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50\%</math> est nécessaire, si présents avant traitement.</p>
Maladie stable (MS)	<p>Ne répond pas aux critères des RCS,RC, TBRP, RP ou MP</p>
Maladie en Progression(MP)	<p>§ Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De l'Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5\text{g/dl}</math>) et/ou</li> <li>- De l'Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200\text{mg/j}</math>) et/ou</li> <li>- De CLL si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100\text{ mg/l}</math>) et/ou</li> <li>- De plasmocytose médullaire (le % absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> <p>§ Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants.</p> <p>Apparition d'une hypercalcémie <math>&gt; 115\text{ mg/l}</math> attribuable à la prolifération plasmocytaire.</p>

### III. Atteinte rénale au cours du myélome multiple

L'atteinte rénale du myélome multiple est dominée par la tubulopathie myélomateuse. Il peut s'agir d'une insuffisance rénale fonctionnelle, ou obstructive. L'atteinte glomérulaire est secondaire surtout à une maladie de Randall ou une amylose AL (tableau 6).

Tableau 6 : Atteinte rénale du myélome [23]

<i>Prérénale (insuffisance rénale fonctionnelle)</i>	Par déshydratation extracellulaire dans un contexte D'hypercalcémie De pertes digestives (vomissements)
<i>Rénale</i>	
Tubulaire	Tubulopathie myélomateuse (tubes distaux) Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés) Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie « microcristalline » proximale)
Glomérulaire	Amylose AL Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés - syndrome de Randall Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires ont une organisation microtubulaire (glomérulonéphrite immunotactoïde) Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies (de type I ou II)
<i>Post-rénale</i>	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

#### 1. Physiopathologie :

En l'absence de pathologie, les plasmocytes produisent un faible excès de chaînes légères circulantes. Celles-ci sont filtrées librement par le glomérule puis atteignent le tubule proximal où elles sont catabolisées. Les chaînes légères sont endocytosées par les cellules tubulaires proximales. Elles sont ensuite dégradées dans les lysosomes. Il n'y a pas normalement d'accumulation.

Comme le flux plasmatique rénal représente 20% du flux plasmatique total, le glomérule est exposé directement à l'excès de protéines plasmatiques. Celles-ci peuvent, selon leur taille, leur charge et leurs propriétés physico-chimiques, être

soit filtrées dans les urines ou se déposer au niveau du glomérule. Dans le premier cas, une atteinte tubulaire, qui constitue la majorité des atteintes liées à une paraprotéine, va prédominer et dans la seconde situation l'atteinte sera principalement glomérulaire. Le type d'atteinte rénale dans le myélome multiple semble donc être déterminé par les caractéristiques physico-chimiques des immunoglobulines (type de mutation). La cause de l'atteinte rénale ne peut être déterminée que par une biopsie rénale. Différentes techniques, comme l'utilisation d'anticorps pour les chaînes légères kappa et lambda, ou l'immunogold-labeling au niveau ultra structurel, permettent de mieux caractériser les résultats de la biopsie.

#### a. Atteinte tubulaire

La cause la plus fréquente (> 80 %) d'atteinte rénale dans le myélome est la tubulopathie myélomateuse. Elle est directement liée à la présence de chaînes légères libres (CLL) dans les urines. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de profil tubulo-interstitiel (sans albuminurie significative) [56].

Chez l'individu sain, les CLL ont une demi-vie sérique de 2 à 6 heures. Les CLL filtrées par le glomérule sont ensuite réabsorbées au niveau du tubule proximal, pour être métabolisées. La capacité de réabsorption tubulaire proximale est estimée entre 10 et 30 g/jour. Au final, moins de 10 mg de CLL sont éliminés quotidiennement dans les urines. Dans le myélome, lorsque les quantités de CLL deviennent très importantes, la capacité de réabsorption au niveau du tube contourné proximal est dépassée. Les CLL parviennent ainsi en grande quantité dans le tube contourné distal, où elles précipitent avec la protéine de Tamm Horsfall, formant les cylindres myélomateux.

L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive, résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL

sur les cellules tubulaires. On assiste ainsi à l'apparition d'un stress oxydatif avec production locale d'agents chimiotactiques et de protéines pro-inflammatoires, conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles.

La précipitation des CLL est favorisée par de nombreux facteurs :

- quantité de CLL filtrées ;
- faible débit urinaire (déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments néphrotoxiques...) ;
- pH urinaire acide ;
- structure moléculaire de la chaîne légère (essentiellement région hypervariable).

#### b. Atteinte glomérulaire

L'atteinte est glomérulaire dans 15 à 20 % des cas de néphropathie associée à une gammopathie monoclonale. La protéinurie est alors constituée principalement (> 70 %) d'albumine. Ces atteintes résultent surtout de dépôts glomérulaires de fragments d'immunoglobuline (chaînes légères ou lourdes), voire d'Ig entières. Les principales atteintes glomérulaires peuvent être classées en fonction des caractéristiques des dépôts:

##### Ø Dépôts organisés :

- amylose AL (principalement liée à des dépôts de CLL lambda) ;
- glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale ou GOMMID (*Glomerulonephritis with Organized Microtubular Monoclonal Immunoglobuline Deposits*) caractérisées par des dépôts d'Ig entières avec un aspect de GNMP.

##### Ø Dépôts non organisés :

- maladie de Randall ou LCDD (Light Chain Deposition Disease) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de

CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotype kappa prédomine. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique.

- Maladie par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline (HCDD) : caractérisée

par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées[57].

## 2. Différents types d'atteinte rénale au cours du myélome :

### a. Rein myélomateux (cast nephropathy)

#### Ø Présentation clinique :

L'insuffisance rénale peut être sévère. Dans 50% des cas il s'agit d'une atteinte aiguë avec un facteur précipitant comme une déshydratation, une hypercalcémie, une infection, ou l'usage de diurétique (furosémide), de produits de contraste ou d'AINS. Les patients présentent tous une protéinurie, qui est d'ordre néphrotique dans 10% des cas. Le risque de développer une insuffisance rénale aiguë de ce type augmente avec l'importance de l'excrétion urinaire de chaînes légères mais n'est pas associé au type de chaînes légères. Si la présentation clinique est typique, une biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire [58, 59].

#### Ø Biopsie :

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de matériel éosinophile dans les néphrons distaux constitués de rouleaux tubulaires constitués de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall [60].

Ceux-ci sont souvent entourés de macrophages et de cellules géantes et sont associés à des ruptures tubulaires causant une néphrite interstitielle. La corrélation entre la sévérité de l'atteinte rénale et l'importance des rouleaux reste controversée.

L'atteinte rénale est en revanche bien corrélée au degré d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle.

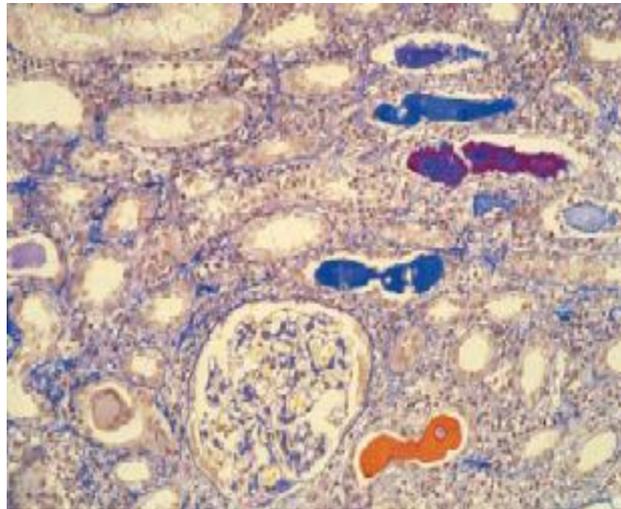


Figure 4: Rein myélomateux

b. Maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales:

Un insuffisant rénal sur quatre atteint de myélome multiple se présente avec une maladie de dépôts des immunoglobulines monoclonales (Light chain deposition disease- LCDD). La grande majorité des patients présente une déposition unique de chaînes légères mais des chaînes lourdes peuvent se retrouver dans ces dépôts. 21% des patients ont un rein myélomateux (cast nephropathy) concomitant.

Ø Présentation clinique :

Une insuffisance rénale (créatinémie supérieure à 115 mmol/l) est quasiment toujours présente et d'apparition aiguë chez 52% des patients. Une protéinurie (1 g/j) se voit également chez l'immense majorité des patients. Elle peut être d'ordre néphrotique chez 40% d'entre eux. La fonction rénale peut se détériorer rapidement. Les manifestations extrarénales (cardiaques, hépatiques, gastro-intestinales ou neurologiques) sont présentes chez plus d'un tiers des patients.

**Ø Biopsie :**

Des dépôts de structures non fibrillaires mais granulaires sont retrouvés dans le mésangium et la membrane basale (figure 5). Cette glomérulosclérose de type nodulaire peut ressembler aux lésions diabétiques ou à celles des glomérulonéphrites membrano-prolifératives de type II. Les dépôts ne sont pas mis en évidence par la coloration rouge Congo. L'immunofluorescence révèle des dépôts linaires de chaînes légères monoclonales dans l'espace péricapillaire, la membrane basale, le mésangium, la capsule de Bowman, les structures vasculaires et dans l'interstitium. Dans 70 à 80% des cas, il s'agit de chaînes légères kappa. Une fibrose interstitielle est toujours présente.

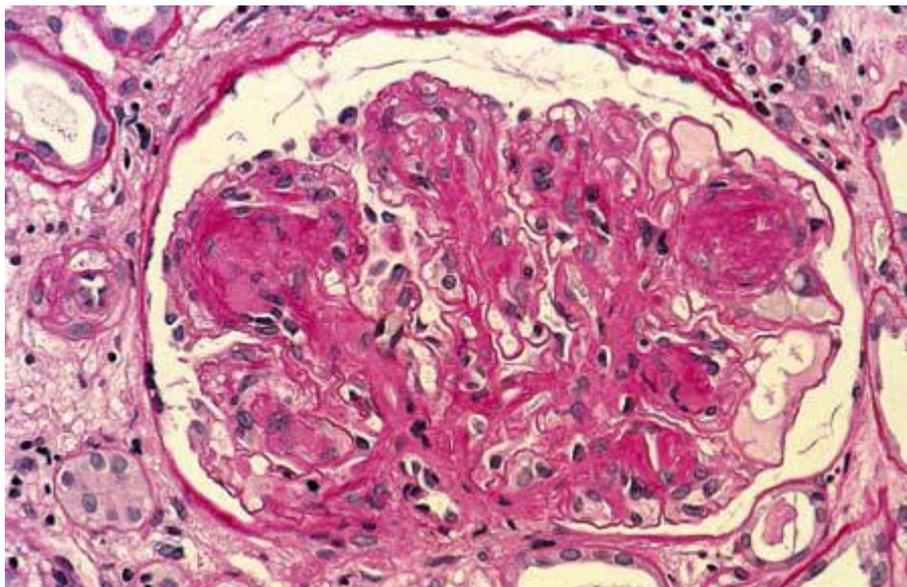


Figure 5 : Maladie de dépôts des immunoglobulines Monoclonales

**c. Amylose AL**

L'amylose AL est présente chez 30% des patients atteints de myélome.

**Ø Manifestation clinique :**

En plus des reins, l'amylose peut affecter le coeur, les systèmes digestif et nerveux, ainsi que les téguments. Les principales manifestations cliniques au niveau

rénal sont une protéinurie (80% des patients), qui est fréquemment néphrotique, et une insuffisance rénale d'évolution chronique (50% des cas). La survie moyenne des patients avec un syndrome néphrotique dû à l'amylose AL est de seize mois et les facteurs de moins bon pronostic sont l'insuffisance rénale, une atteinte due aux chaînes légères lambda plutôt que kappa et l'insuffisance cardiaque due à l'amylose. En présence de ce dernier facteur, la survie est inférieure à six mois. Le diagnostic se fait dans 90% des cas par biopsie de graisse sous-cutanée combinée à celle de la moelle osseuse. Si ces examens sont négatifs, une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire [28,29]

#### Ø Biopsie

Ces dépôts peuvent se retrouver dans toutes les parties du rein mais prédominent dans les glomérules (mésangium et membrane basale) et sont mis en évidence sur la biopsie par une coloration rouge Congo. Dans 5-10% des cas, l'atteinte est surtout vasculaire, conduisant à une insuffisance rénale. A la coloration rouge Congo, il n'est pas possible de distinguer entre des dépôts d'amylose AL et ceux liés à une amylose héréditaire ou à une amylose secondaire à une inflammation chronique (type AA). La microscopie par fluorescence avec des anticorps anti-chaînes légères kappa ou lambda est donc nécessaire mais à un taux important de faux négatifs (jusqu'à 35%). Un résultat négatif n'exclut donc pas une amylose AL [61].

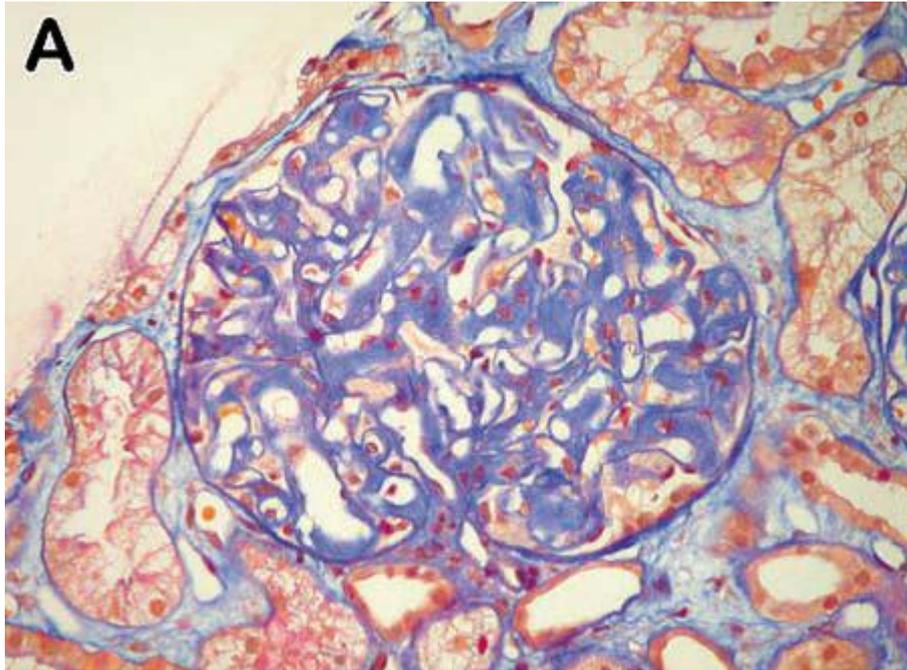


Figure 6 : Amylose AL à la biopsie rénale

d. Atteintes tubulaires

Ø Manifestation clinique

Le syndrome de Fanconi acquis est la manifestation clinique d'une atteinte tubulaire proximale. Il s'agit d'un défaut de réabsorption des tubules proximaux entraînant une glucosurie, une amino-acidurie, une hypo-uricémie, une hypophosphatémie et une acidose tubulaire rénale proximale. Les patients sont généralement asymptomatiques mais peuvent présenter des douleurs osseuses liées à une ostéoporose ou à une insuffisance rénale. Il faut donc rechercher et évoquer ce diagnostic en présence de ces anomalies [62].

### 3. Prise en charge :

L'objectif est de réduire rapidement et durablement la précipitation tubulaire des CLL. Pour atteindre cet objectif, il est impératif de corriger les facteurs locaux favorisant la précipitation des CLL urinaires. Par ailleurs, il est important de stopper la production de CLL, voire si possible d'épurer les CLL préformées.

Ø Mesures préventives : Limiter la précipitation des CLL dans les tubes contournés distaux

Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible chez tous les patients, et poursuivies tout au long de l'évolution:[63]

- hydratation suffisante d'au moins 2 litres de liquide par jour dont 500 ml d'eau de Vichy permettant une alcalinisation des urines, et donc une diminution de la précipitation des chaînes légères tubulaires ;[64]
- correction d'une hypercalcémie (biphosphonates) ;
- limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits néphrotoxiques (injection d'iode) ;
- le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL *in vitro*).

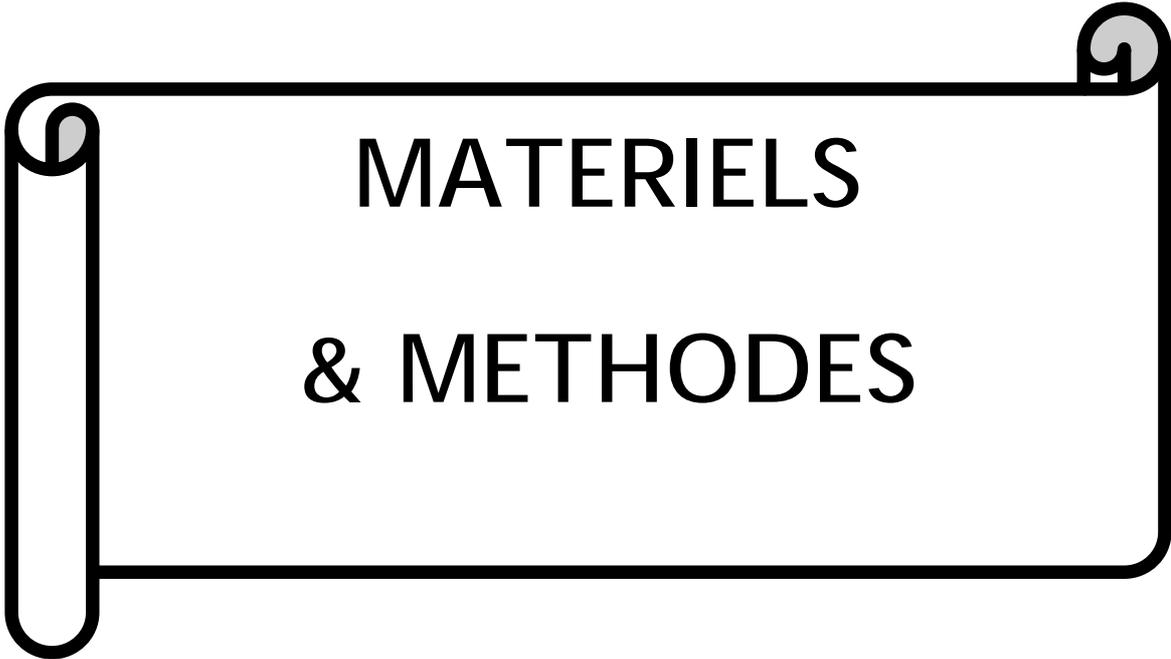
Ø Épurer les CLL circulantes préformées

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettant pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée.

Des études ont démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLLplasmatisques de 35 à 70 % en 6 heures [2].

Ø Stopper la production des CLL par une chimiothérapie

Sans chimiothérapie efficace, l'épuration extra-rénale est insuffisante. La chimiothérapie doit être rapidement efficace et bien tolérée malgré l'insuffisance rénale. Dans l'idéal, le métabolisme de la molécule utilisée ne doit pas être modifié par l'insuffisance rénale, évitant ainsi des adaptations complexes des doses et les risques de surdosage. Très peu de données sont disponibles concernant l'efficacité du Thalidomide et du lénalinomide en cas d'insuffisance rénale, mais plusieurs publications plaident pour une toxicité accrue et incitent à diminuer les doses. En revanche, le bortézomib est parfaitement utilisable sans changement de dose en cas d'insuffisance rénale sévère ou de dialyse, avec des taux de réponse et une toxicité équivalents aux situations de fonction rénale normale, d'après les études pivotales publiées [65]. Par ailleurs, ce traitement s'accompagne d'une réponse hématologique rapide, nécessaire dans la prise en charge de la néphropathie myélomateuse. Des études prospectives comparatives devraient prochainement permettre de définir la meilleure chimiothérapie à proposer aux patients ayant une insuffisance rénale, classiquement exclus des grandes études réalisées dans le myélome ces dernières années.



**MATERIELS  
& METHODES**

## 1. Type d'étude :

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période de cinq ans allant du janvier 2010 à décembre 2015.

## 2. Population d'étude :

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au service de néphrologie de CHU HASSAN II de Fès pour prise en charge de Myélome multiple avec atteinte rénale.

### 2.1. Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre d'hospitalisation du service de néphrologie du CHU HASSAN II de FES, suivis pour MM. Les dossiers inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude. Les données des dossiers ont été collectées et notées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) puis intégrées dans une base de données informatique.

### 2.2. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients ayant consulté ou été hospitalisés au CHU HASSAN II de Fès ; entre janvier 2010 et décembre 2015 et chez qui la confrontation des critères cliniques, biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic d'une atteinte rénale sur myélome multiple ou révélarice de la maladie.

Le diagnostic du myélome multiple est retenu selon les critères de SWOG (Annexe2) jusqu'à 2010 et de ceux de l'IMWG après cette année (tableau 2).

Nous avons retenu une atteinte rénale au cours du myélome multiple lorsqu'il existait une protéinurie  $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$  persistante contrôlée à 2 reprises associée ou non à un sédiment urinaire actif et/ou une créatininémie  $> 20\text{mg}/\text{l}$ .

### 2.3. Paramètres étudiés :

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié:

a. Données démographiques :

L'identité , l'âge ,le sexe ,la profession, l'origine....

b• ATCD personnels et familiaux:

HTA, diabète ,tabac, prise d'AINS et plantes, MM connu et autres

c. Données cliniques :

- Les signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, anorexie
- Diurèse ,données de la bandelette urinaire.
- L'existence d'un syndrome osseux
- L'existence d'un syndrome anémique, d'un syndrome hémorragique,d'un syndrome infectieux ,des signes d'hyperviscosité ,des signes neurologiques et d'autres complications révélatrices.

d. Données biologiques

- La numération formule sanguine
- Le bilan inflammatoire : VS , CRP
- La calcémie corrigée
- L'urée et créatininémie, l'uricémie
- Clairance de la créatinénine
- La protéinurie de 24h, la protéinurie de Bence Jones
- L'albuminémie, la protidémie
- L'électrophorèse des protéines plasmatiques( EPP)
- L'immunofixation sanguine( IEPP)
- Le dosage pondéral des immunoglobulines
- L'immunofixation urinaire

e. Données anatomo-pathologiques :

- Le myélogramme
- La biopsie osteo-médullaire
- La biopsie d'un éventuel processus tumoral
- La ponction biopsie rénale

f. Données radiologiques :

- Radiographie du crane
- Radiographie du rachis
- Radiographie du bassin
- Radiographie des os longs
- Autres techniques d'imagerie : TDM, IRM

g. Modalités thérapeutiques :

- Traitements anti tumoraux
- Traitement symptomatique

h. Evolution et Pronostic :

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de mettre en évidence :

- La réponse aux traitements
- Les effets secondaires du traitement
- La survenue de décès
- Les facteurs de mauvais pronostic : masse tumorale élevée ; taux élevé de la bêta2microglobuline, de LDH et de La CRP, anémie ; thrombopénie et albuminémie.

### 3. Définitions :

- Oligurie : Diurèse inférieure à 500ml/jour.
- Anurie : Diurèse nulle ou inférieure à 100ml/jour.
- La protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres, elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères, la recherche de la protéinurie de Bence Jones est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale.
- Le syndrome néphrotique est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/24h, une protidémie inférieure à 60 g/24h et une albuminémie inférieure à 30 g/24h.
- L'hématurie est définie par la présence de plus de 10 000 hématies /ml à l'examen cytologique urinaire quantitatif.
- Le sédiment urinaire actif est défini par la présence de cellules (hématies, leucocytes...), de cylindres, et ou de cristaux dans les urines (>500/ mm<sup>3</sup>).
- L'Insuffisance rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- L'Insuffisance rénale chronique terminale se définit par un DFG < 15 ml /min.
- Le débit de filtration glomérulaire est calculé par la formule de MDRD:

La formule de MDRD (Modification of diet in renal Disease) : Chez l'homme =  $186 \times (\text{créatinine (}.mol/l) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,21$  pour les sujets d'origine africaine  $\times 0.742$  pour les femmes.

Par ailleurs, pour identifier les facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale au traitement, nous avons divisé les patients en deux groupes :

- Groupe A : comprend les patients ayant eu une réponse favorable : soit complète, partielle ou mineure (Tableau 7).
- Groupe B : correspond aux patients ayant eu une réponse défavorable.

Tableau 7: Critères de réponse rénale après chimiothérapie dans le myélome multiple  
(International Myeloma Working Group).[66]

Réponse rénale	eDFG initial (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Meilleure réponse eDFG
Réponse complète (CR)	< 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	≤ 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Réponse partielle (PR)	< 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	30-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Réponse mineure (MR)	< 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> 30-59 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

D'autre part pour ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution de la maladie myélomateuse après chimiothérapie, deux groupes ont été identifiés selon les critères de réponse thérapeutique établis par l'IMWG (tableau 5).

- Groupe I : patients avec une réponse favorable : soit RC, TBRC, RP, MS
- Groupe II : patients ayant une réponse défavorable : maladie progressive.

Tableau 5: Critères de réponse thérapeutique (IMWG).

Réponse complète (RC)	<p>§ IF du sérum et des urines négative ou ratio CLL normal si absence de composant monoclonal détectable et</p> <p>§ Disparition de tout plasmocytome des tissus mous et</p> <p>§ Plasmocytose médullaire &lt; 5%</p>
Réponse complète stricte	<p>§ Critères de RC et</p> <p>§ Ration CLL normal et</p> <p>§ Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence</p>
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<p>§ Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse ou</p> <p>§ Réduction de <math>\geq 90</math> % de l'Ig monoclonale sérique (ou de la CL sérique) et l'Ig monoclonale dans les urines &lt; 100 mg/j</p>
Réponse partielle (RP)	<p>§ Réduction <math>\geq 50</math> % de l'Ig monoclonale sérique et</p> <p>§ Réduction <math>\geq 90</math> % de l'Ig monoclonale dans les urines ou &lt; 200 mg/j.</p> <p>§ Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50</math> % de CLL sériques.</p> <p>§ Si l'Ig monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de plasmocytose médullaire, si initialement <math>\geq 30</math> %.</p> <p>§ En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</p>
Maladie stable (MS)	<p>Ne répond pas aux critères des RCS,RC, TBRP, RP ou MP</p>
Maladie en Progression(MP)	<p>§ Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De l'Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math>g/dl) et/ou</li> <li>- De l'Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math>mg/j) et/ou</li> <li>- De CLL si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être &gt; 100 mg/l) et/ou</li> <li>- De plasmocytose médullaire (le % absolu doit être <math>\geq 10</math>%)</li> </ul> <p>§ Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants.</p> <p>Apparition d'une hypercalcémie &gt; 115 mg/l) attribuable à la prolifération plasmocytaire.</p>

#### 4. Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2007 , puis analysées par le logiciel SPSS version 20 .0 . L'analyse statistique des données a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne± écart-type et les variables qualitatives en pourcentages.

Les résultats étaient significatifs si  $p < 0,05$ . Les analyses univariées ont par la suite été utilisées pour ressortir les facteurs de risque liés à une évolution défavorable de la maladie myélomateuse, de l'atteinte rénale et de mortalité.



## A. Etude descriptive :

### I. Profil démographique :

#### 1. Age :

L'âge moyen de nos patients est de 59,8ans+/-11,4 ans avec des extrêmes allant de 34 à 98 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans (Figure 7).

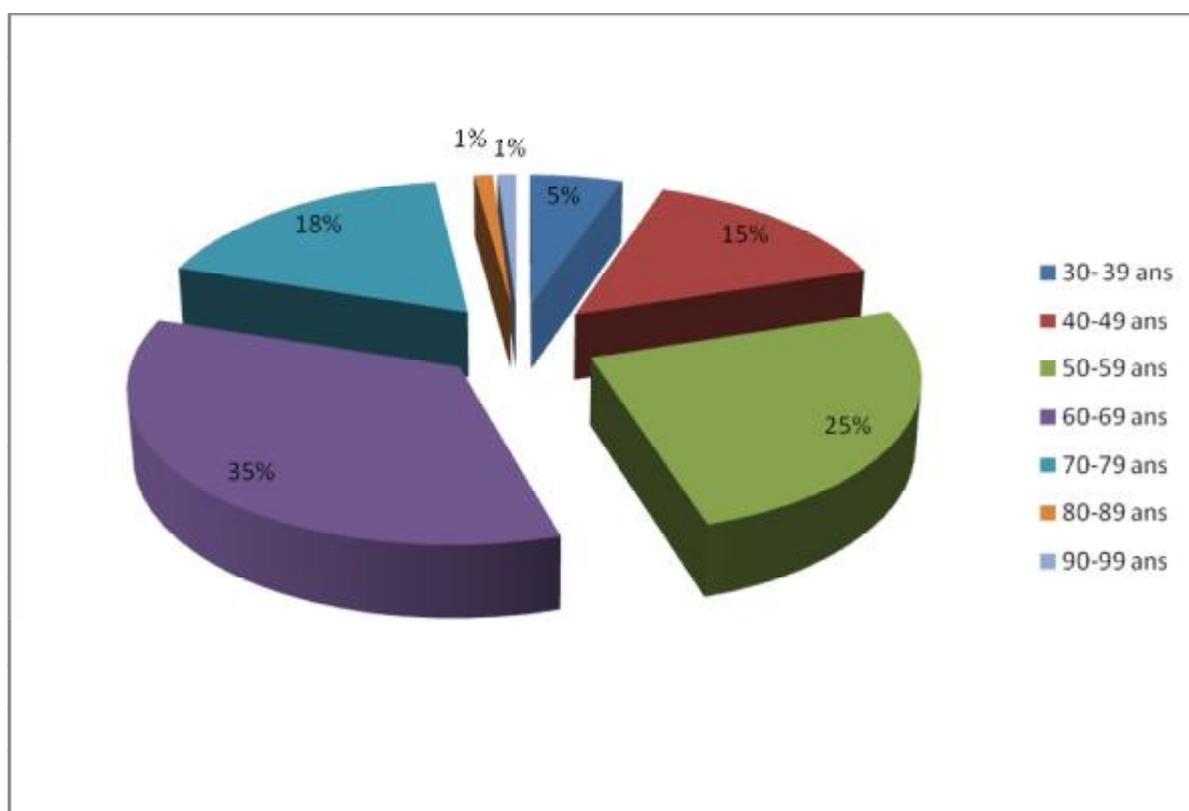


Figure 7: Répartition selon les tranches d'âge

## 2. Sexe :

Notre série a compris 49 hommes et 46 femmes soit respectivement 51.6% et 48.4%. Le sexe ratio H/F est 1,06 (Figure 8).

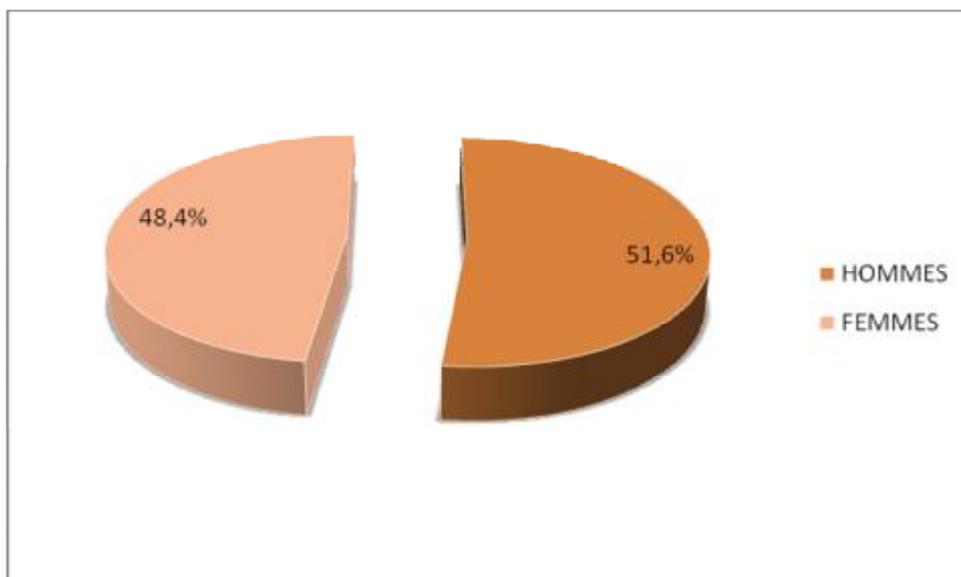


Figure 8: Répartition selon le sexe

## 3. Comorbidités :

- Un antécédent d'HTA a été trouvé chez 28 patients.
- Un antécédent de diabète a été objectivé chez 9 patients.
- La maladie rénale chronique a été retrouvée dans 4,2 % des cas.
- Le tabac a été retrouvé chez 11,6% des patients.
- La notion de prise d'herbes médicinales a été objectivée dans 26,3% des cas.
- La notion de prise d'AINS a été retrouvée chez 9 patients soit 9,5 %.
- Un contact étroit avec les herbicides et les pesticides a été noté chez 18 patients agriculteurs de profession soit 19% (Figure 9).

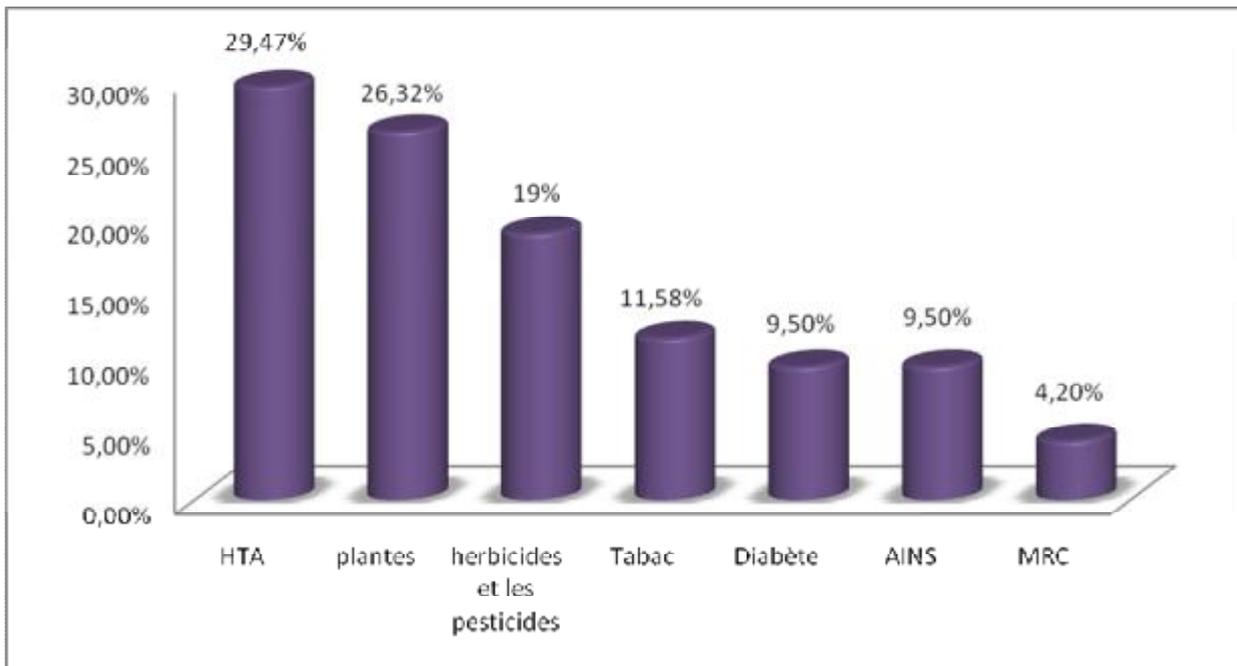


Figure 9 : Antécédents médicaux et toxiques

## II. Profil clinique :

### 1. Mode de recrutement :

Le mode de recrutement était à travers le service des urgences dans 19% des cas et par le biais de la consultation de néphrologie dans 22% des cas. Plus que la moitié des patients étaient transférés d'autres services (médecine interne, rhumatologie, pneumologie) ou adressés par un centre hospitalier périphérique ou par un médecin exerçant en privé (Figure 10).

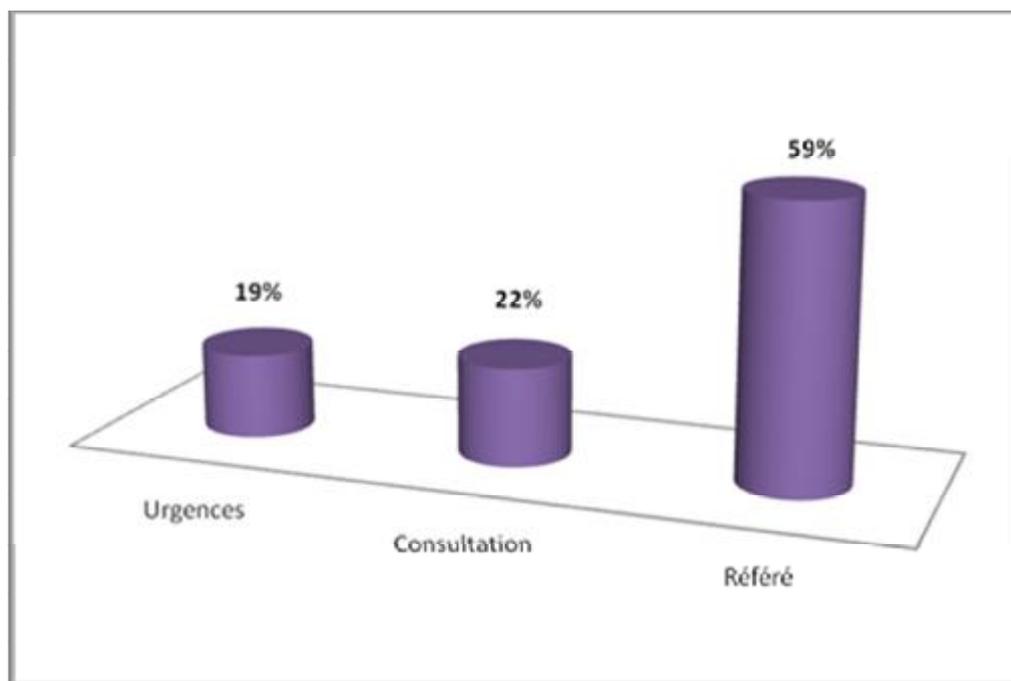


Figure 10: Mode de recrutement.

2. Circonstances de découverte :

L'insuffisance rénale est révélatrice de la maladie chez 55 cas soit 57,9%, en 2<sup>ème</sup> position viennent les douleurs osseuses chez 12,6% des patients. L'hypercalcémie a révélé la maladie dans 8,4% des cas et le syndrome néphrotique chez 7,4% des patients.

13,7% des patients ont révélé leur maladie par la mise en évidence des anomalies au bilan biologique ou suite à des fractures pathologiques, ou un plasmocytome (Tableau 8).

Tableau 8: Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie

Motif d'hospitalisation	Nombre de cas	Pourcentage
Insuffisance rénale	55	57,90%
Douleurs osseuses	12	12,60%
Hypercalcémie	8	8,40%
Sd néphrotique	7	7,40%
Autres	13	13,70%

3. Délai de consultation :

Le délai moyen entre la consultation et le diagnostic était de 17±21 semaines.

L'atteinte rénale était inaugurale dans 76.8% des cas (Figure 11).

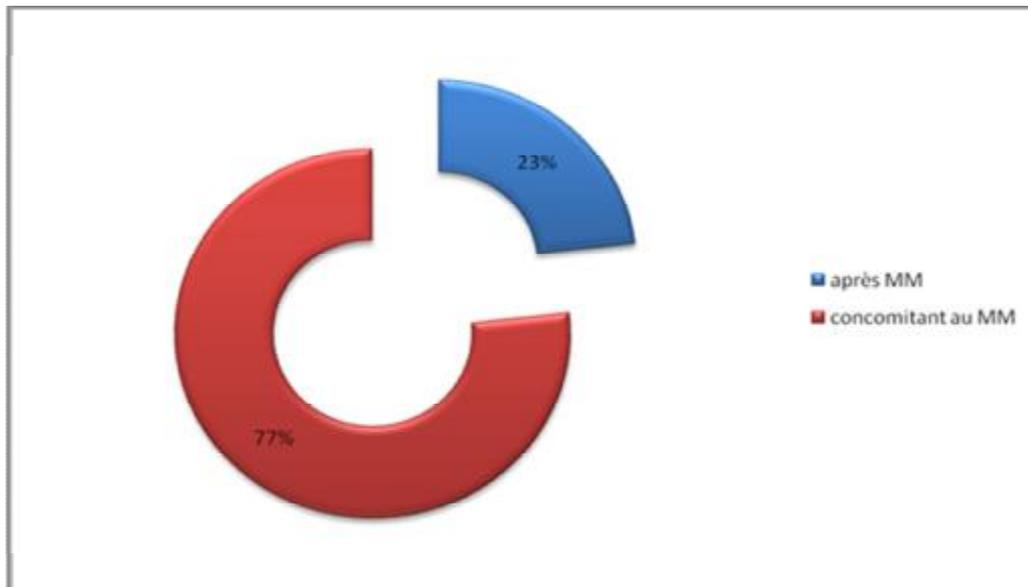


Figure 11 : Moment de découverte de l'atteinte rénale par rapport au diagnostic du myélome

4. Manifestations cliniques :

4.1. Manifestations générales et rénales :

Les signes généraux ont été fréquents, retrouvés dans 81,1% des cas, dominés par l’amaigrissement, la déshydratation, et la fièvre. Les manifestations rénales ont été dominées par une bandelette urinaire active, un syndrome oedémateux-ascitique et oligo-anurie respectivement dans 76,8%, 17,9% et 14,7% des cas (Tableau 9).

Tableau 9: Manifestations générales et rénales chez nos patients.

	Nombre de patients	pourcentage(%)
Altération de l'état général	77	81,1
protéinurie	72	76.8
hématurie	37	39
syndrome oedémateux	17	17,9
signes d'urémie	12	12,6
oligurie	10	10,5
anurie	4	4,2

#### 4.2. Manifestations extra-rénales :

##### a. Manifestations ostéo-articulaires

Les signes osseux sont objectivés chez 73 patients soit 76,8% , dominés par les douleurs osseuses diffuses dans 49,3% des cas, axial dans des 45,2% cas, et au niveau des membres dans 5,5% des cas . Les fractures pathologiques étaient présentes chez 27, 4% des patientes sur différentes localisations.

##### b. Manifestations hématologiques

Le syndrome anémique, constaté dans 72 cas, représenté essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie et la dyspnée.

Le syndrome hémorragique a été observé chez 25,3% des patients, dominé par l'épistaxis, et l'hémorragie digestive. L'hypertrophie splénoganglionnaire a été notée dans 10 cas et le syndrome d'hyperviscosité chez 5 patients.

##### c. Manifestations infectieuses :

Le syndrome infectieux a été observé chez 51 patients soit 53.7%, représenté par les infections urinaires ( 45 %) ; les infections pulmonaires(29,4%), le sepsis(17,6%) et l'infection sur KT (7,8%).

d. Les manifestations neurologiques :

Les complications neurologiques sont objectivées dans 23,2% des cas, sous forme de sciatalgies, syndrome de compression médullaire, syndrome d’hypertension intracrânienne et de neuropathie périphérique.

e. Manifestations cliniques liées à l’hypercalcémie :

Les signes cliniques liés à l’hypercalcémie ont été observés dans 49,5% des cas, dominés par la déshydratation et les signes digestifs.

f. Signes cliniques d’amylose :

les signes d’amylose ont été observés chez 16 cs soit 16,8% sous forme d’une hypotension, troubles de rythme et des troubles de transit (Figure 12).

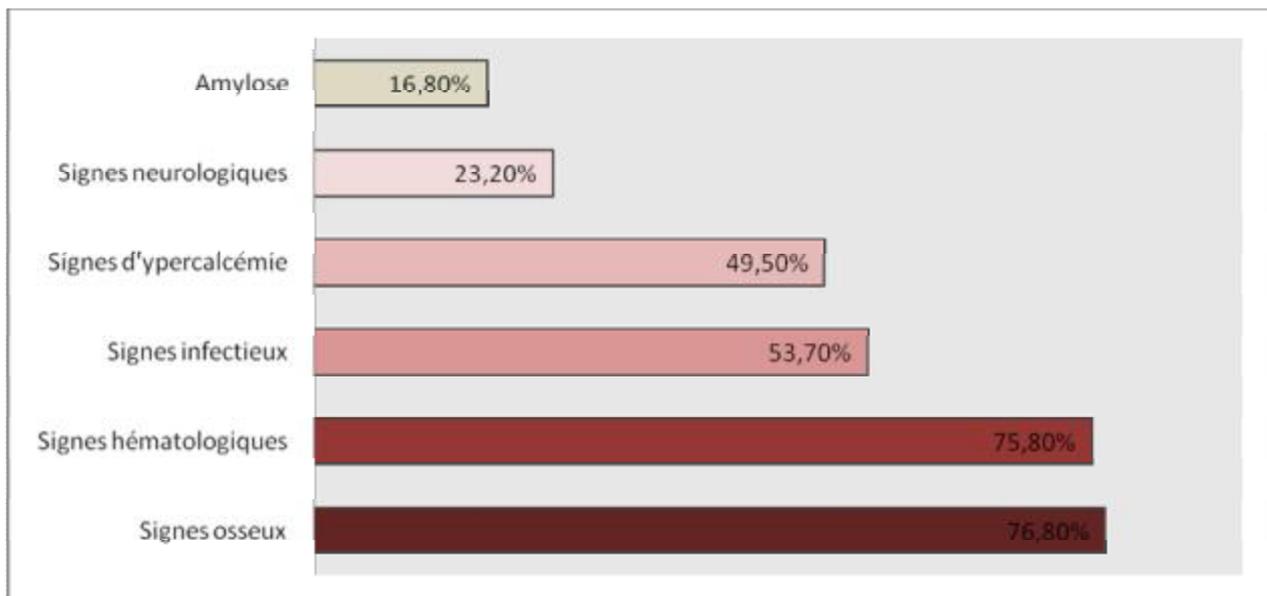


Figure 12 : Manifestations extra-rénales chez nos patients.

### III.Profil biologique :

#### 1. Composant monoclonal:

##### a. Electrophorèse des protides sériques :

Un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 63 cas sur 90 tracés analysés (Tableau 10).

- Un pic gamma a été objectivé dans 33 cas soit 36,7%. (Figure 13).
- Un pic Beta dans 15 cas soit 16,7%.
- Un pic alpha 2 dans 9 cas soit 10%.
- Un pic polyclonal et/ou hypogammaglobulinémie dans 23 cas soit 25,6%

Tableau 10 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP.

EPP	N	%
Pic gamma	33	36.7
Pic bêta	15	16.7
Pic alpha2	9	10
autres anomalies	23	25.6
normal	10	11 ,1

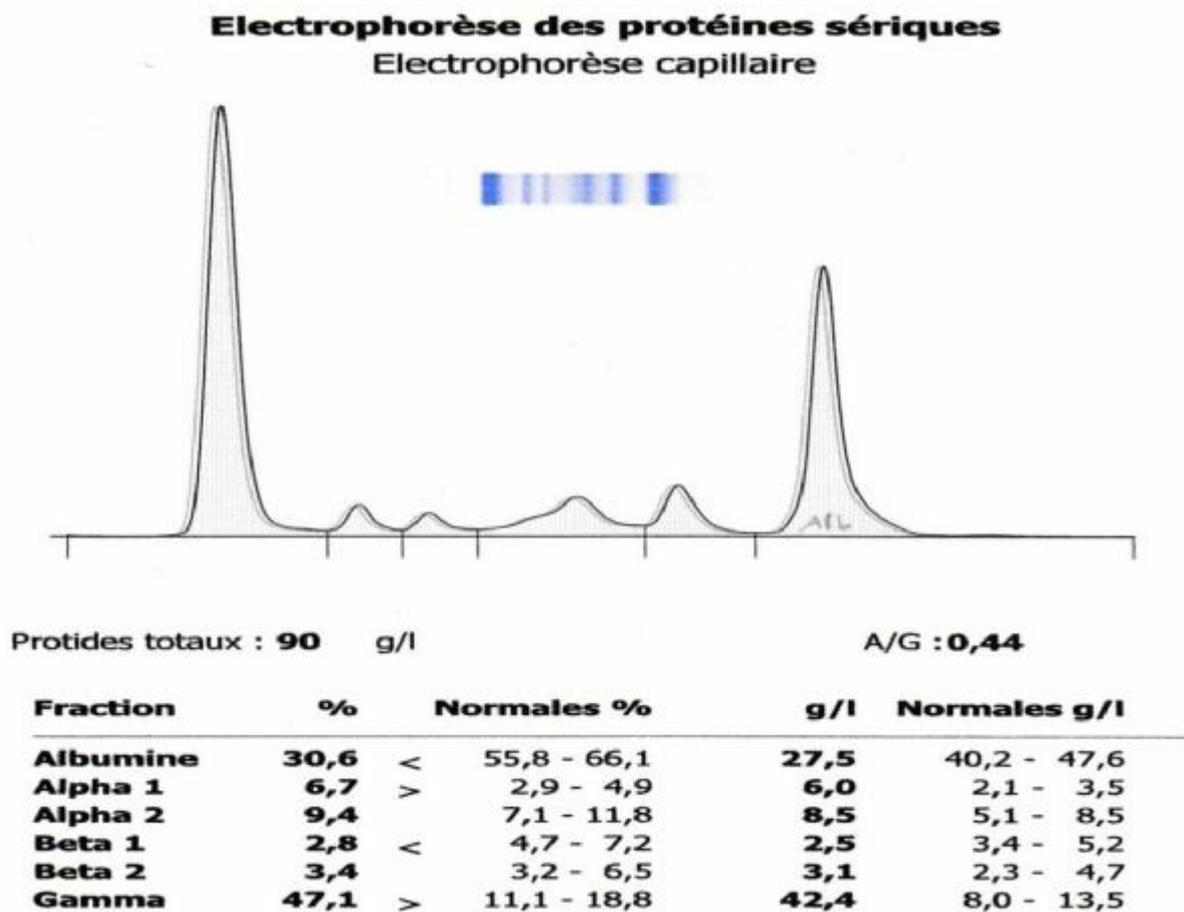


Figure 13: Pic monoclonal étroit à l'EPP

b. Immunoélectrophorèse des protides sériques :

En cas de pic monoclonal détecté à l'électrophorèse, une IEPP est réalisée chez 90 patients, montrant les différentes classes de gammopathie monoclonale (Tableau 11). Elle permet d'identifier la chaîne lourde et légère de la protéine monoclonale. Pour la chaîne lourde, il s'agit le plus souvent d'une IgG ou d'une IgA.

Tableau 11: Répartition en fonction du type du myélome multiple

IEPP	N	%
Ig G	33	36,7
Ig A	20	22,2
Ig D	2	2,2
Ig M	1	1.1
Chaines légères	34	37.8

Le type de chaînes légères recherché dans notre série était kappa chez 46,7% des patients et lambda chez 53,3% des cas. (Figure 14),(Tableau 12)

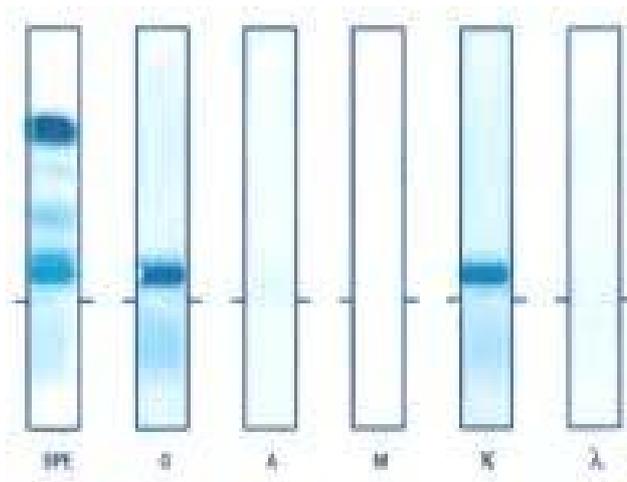


Figure 14: Identification d’une immunoglobuline monoclonale (IgG-k) par immunofixation.

Tableau 12: Répartition des types de chaînes légères

Type de CL	Kappa					Lambda				
	IgG	IgA	IgD	Ig M	CL	IgG	IgA	IgD	Ig M	CL
Pourcentage	22,2%	7,7%	0%	0%	16,7%	14,5%	14,5%	2,2%	1.1%	21,1%

c. Dosage pondéral des Ig sériques :

Le dosage pondéral des Igs a été réalisé chez 79 patients. Le dosage de l’Ig monoclonal a été élevé dans 41,8% des cas, bas dans 45,6% des cas et normal dans 12,6 % des cas.

d. Dosage des chaînes légères libres :

Le dosage des chaînes légères libres plasmatiques et/ou urinaires a été réalisé chez 27 patients (28,4%) montrant une élévation exclusive des CLL kappa dans 29,6% des cas contre 14,9% des CLL lambda, alors qu’une élévation simultanée des

deux types des CLL a été retrouvée dans 40,7% des cas. Aussi les dosages étaient normaux dans 14,9% des cas (Tableau 13).

Tableau 13 : Rapport CLL kappa/lambda.

Rapport kappa/lambda	Normal	Elevé	Bas
Pourcentage	18.5 %	48,1%	33,3%

e. immunoélectrophorèse des protéines urinaires :

La protéinurie de Bence Jones urinaire était positive dans 80 (84,2%) des cas dont la chaîne légère était de type lambda dans 52,5% cas et de type kappa dans 47,5% des cas.

2. Biologie de l'atteinte rénale

Dans notre étude, la créatinémie moyenne  $84,4 \pm 62,2$  mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen  $12,5 \pm 11,1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'insuffisance rénale chronique a été objectivée chez 78,9% des cas répartie en 5 stades (Tableau 15). Le taux moyen de l'urée est de  $1,89 \pm 1,19$  g/l.

La protéinurie urinaire  $\geq 1$ g/24h était retrouvée dans 90% des cas, son taux moyen est  $3,9 \pm 3,3$ g/24h.

L'hypercalcémie a été notée dans 51 cas soit 53,7%. Le taux de calcémie corrigée moyen de nos patients est de  $113 \pm 22,5$  mg/l.

L'hyperprotidémie a été notée dans 33 cas soit 34,7%. Le taux moyen de la protidémie est  $79,3 \pm 25,1$  mg/l et l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 74 cas soit 77,9%. (Tableau 14).

Tableau 14 : Profil biologique rénal au cours du myélome multiple

Taux		Pourcentage
Urée mg/l	<0,4	3,1%
	>0,4	96,9%
Créatinémie mg /l	≤20	3,1%
	>20	96,9%
Calcémie mg/l	≤85	5,2%
	85<Ca≤105	41,1%
	105<Ca ≤115	12,6%
	>115	41,1%
Protidémie mg/l	<60	19%
	60≤Prot≤80	46,3%
	>80	34,7%
Albumine mg/l	<35	77,9%
Phosphore mg/l	>45	48,4%
Acide urique mg/l	>70	73.6%
Protéinurie de 24h≥1g	positive	85,4%
	négative	14,6%
Protéinurie e BJ	Positive	84,2%
	Négative	6,3%
	Non faite	9,5%

Tableau 15 : Stades de l'insuffisance rénale chronique au diagnostic

Stade	pourcentage
2	1.3%
3	6.7%
4	16%
5	76%

### 3. Hémogramme :

Le taux moyen de l'hémoglobine est de  $7,2 \pm 2$  g/dl, et l'anémie a été observée dans 95,8% des cas. Cette anémie est normochrome normocytaire dans la plupart des cas.

Le taux moyen des globules blancs est de  $6281 \pm 2672$  el/mm<sup>3</sup>, la neutropénie a été objectivée dans 15 cas et l'hyperleucocytose dans 8 cas.

Le taux moyen de plaquettes est de  $183663 \pm 101331$  el/mm<sup>3</sup>, la thrombopénie a été retrouvée dans 39% des cas et la thrombocytose dans 3,2% des cas (Tableau 16).

Tableau 16: Numération formule sanguine.

NFS	Taux	N	%
Hb	<8,5 g/dl	79	83,2
	<10 g/dl	84	88,4
	<12 g/dl	91	95,8
GB	<4000	16	16,8
	4000<GB<10000	71	74,7
	>10000	8	8,4
plq	<150000	37	38,9
	150000<Plq<400000	55	57,9
	>400000	3	3,2

4. Autres paramètres biologiques :

✓  $\beta$ 2-microglobuline :

Le taux moyen de la  $\beta$ 2 microglobuline est de  $24,2 \pm 20$  , elle était augmentée dans 93% des cas (tableau 17).

Tableau 17: Répartition du taux de la bêta 2 microglobuline

$\beta$ 2-microglobuline	$\leq 3,5$	]3,5 - 5,5]	>5 ,5
Pourcentage	1,2%	5,8%	93%

✓ Protéine C réactive:

La CRP est élevée en dehors de toute infection dans 31 cas soit 32,6% (Tableau 18).

Tableau 18 : Répartition du taux de CRP

CRP	N	%
<6	13	13,7
>6	82	86,3

IV. Aspects anatomopathologiques :

1. Ponction sternale :

Le myélogramme a été réalisé chez 75 patients soit 79% des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes était de  $35,3 \pm 23$  % (tableau 19).

Tableau 19: Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Infiltration médullaire plasmocytaire	Nombre de cas	Pourcentage
<10%	12	16 %
10-30%	18	24%
30-60%	30	40%
>60%	12	16%
normale	3	4%
PS non faite	20	-

## 2. Biopsie ostéoméduillaire :

La biopsie ostéoméduillaire a été réalisée chez onze patients dont la ponction sternale a été non faite ou revenue blanche ou non concluante (figure 15).

Dans sept cas la BOM confirme le diagnostic du MM, dans un cas objective une myélofibrose et elle était normale dans trois cas.

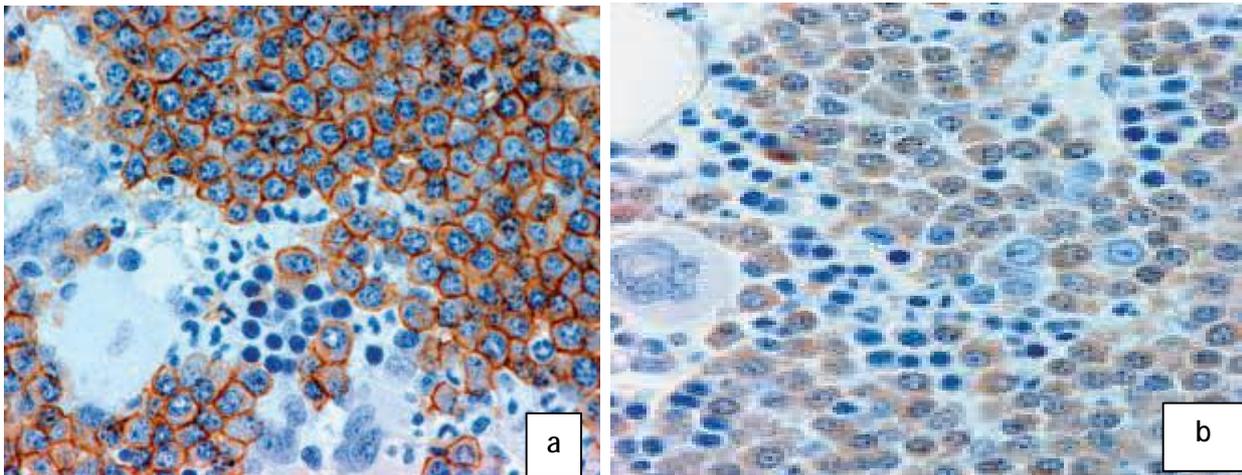


Figure 15: Plasmocytes tumoraux d'un myélome multiple exprimant CD138 (a) et montrant une monotypie Kappa (b) en immunohistochimie (biopsie médullaire).

## 3. Biopsie des lacunes, tuméfactions osseuses :

La biopsie des lacunes et des tuméfactions osseuses, dont le siège était essentiellement au niveau du bras, du thorax et du crane, a été réalisée chez 13 patients revenue toutes en faveur de plasmocytome malin.

## 4. Biopsie des glandes salivaires accessoires :

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée chez 15 patients objectivant des dépôts amyloïdes dans 3 cas et normale dans les autres cas.

## 5. Ponction biopsie rénale :

Elle a été réalisée chez 26 patients devant la présence d'un tableau d'atteinte glomérulaire.

La néphropathie à cylindres myélomateux a été confirmée par la PBR chez 10 patients.

L'amylose a été confirmée par la PBR chez 9 patients chez qui la biopsie de glandes salivaires était négative.

D'autres atteintes glomérulaires non amyloïdes ont été retrouvées chez 7 patients.

## V. Aspects radiologiques :

Les anomalies radiologiques ont été retrouvées chez 68 cas soit 71,6%. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, le bassin, les os longs et le rachis.(Figures 16,17,18 et 19)

L'atteinte du crâne a été constatée dans 97% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable. Une déminéralisation diffuse est notée dans 43,2% des cas, un tassement vertébral est observé dans 25,3% des cas et une atteinte des os longs a été notée dans 5,9% des cas sous forme de lacunes.

La radiographie pulmonaire a révélé la présence d'opacités pulmonaires dans 13 cas et d'épanchement pleural dans 15 cas.

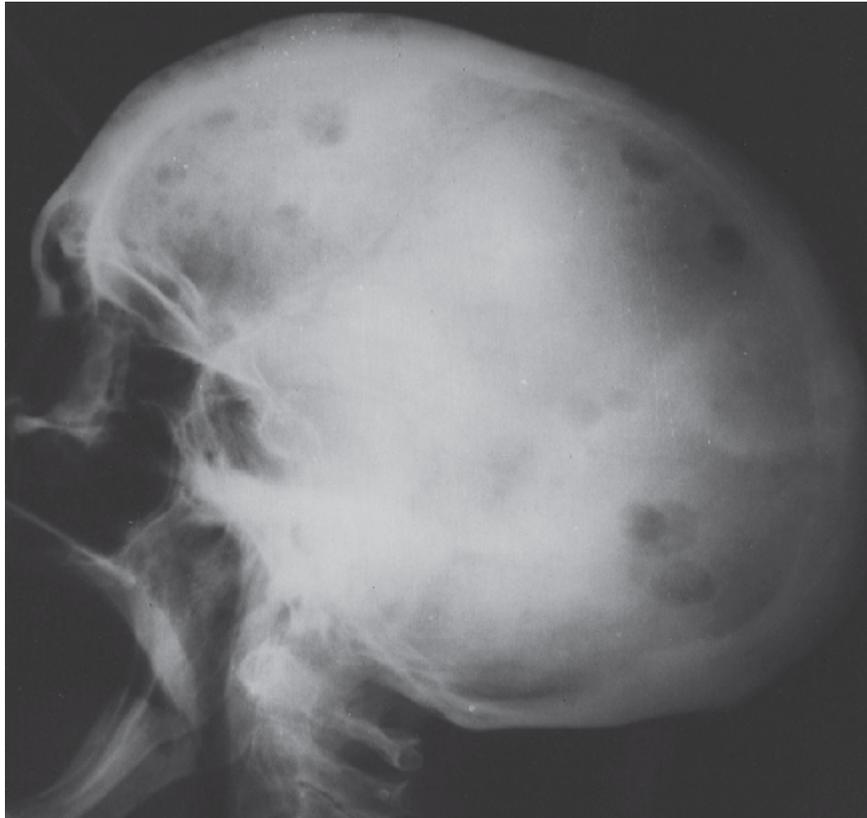


Figure 16: Lésions bien définies « à l'emporte-pièce » sont observées dans la voûte crânienne.



Figure 17 : Fracture pathologique de l'humérus avec de multiples images ostéolytiques



Figure 18 : Scanner du rachis lombaire, ostéolyse du L4-L5 et S1.

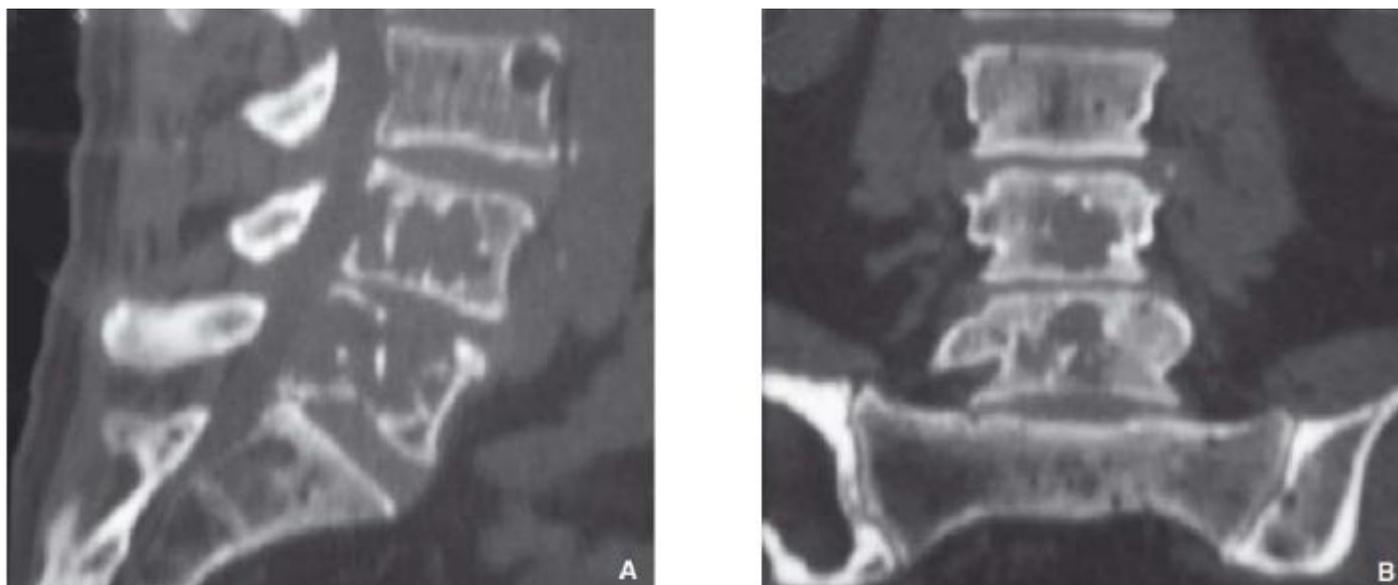


Figure 19 : Tomodensitométrie lombaire : lyse étagée (A) des corps vertébraux de L3, L4 et L5. Atteinte du mur postérieur de L5. Volumineuse lésion lytique de l’aile iliaque droite (B).

VI. Classification pronostique :

Nous avons classé nos patients selon la classification de Durie et Salmon, le stade B a été constaté chez 97% des patients, dont la majorité se trouvait au stade III (figure 20)

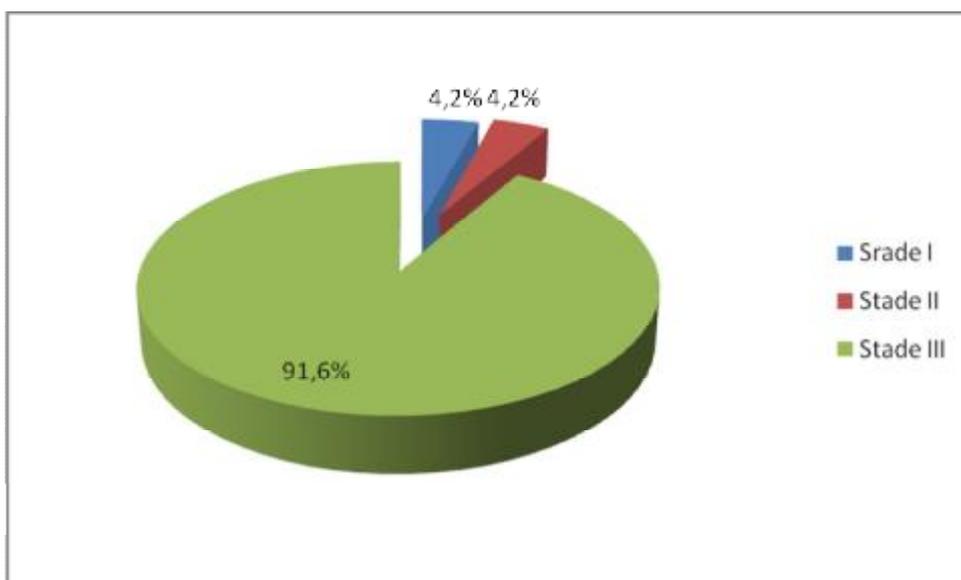


Figure 20 : Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie.

Selon l'index pronostique international ou ISS, 93% ont un ISS à III alors que 5,8% ont un ISS à II et seulement 1,2% ont un ISS à I (figure 21).

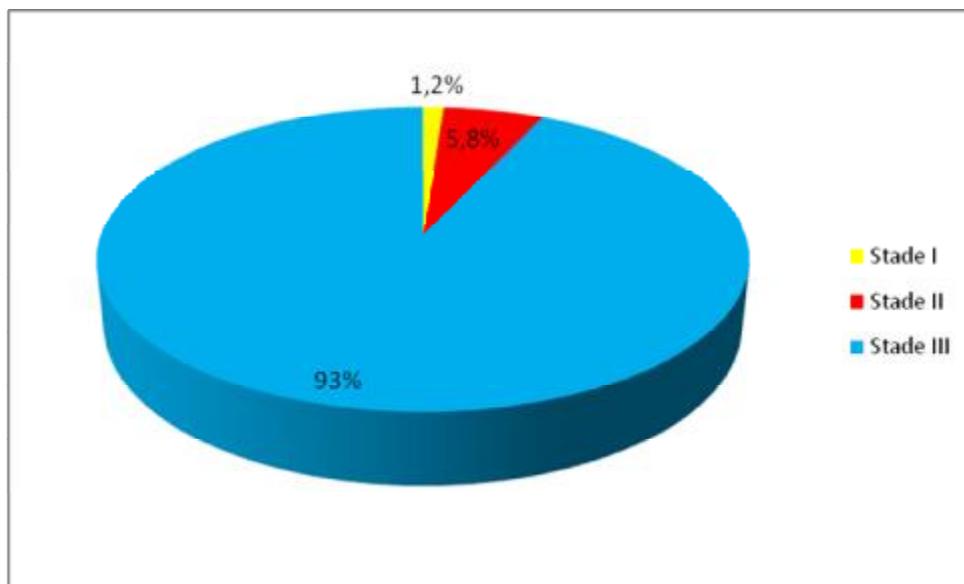


Figure 21 : Répartition des patients selon l'index pronostique international ISS.

## VII. Modalités thérapeutiques :

### 1. Durée d'hospitalisation :

Dans notre série, la durée moyenne d'hospitalisation était de  $23,7 \pm 19,5$  jours, avec une durée minimale de 4 jours, et durée maximale de 95 jours.

### 2. Traitement de fond :

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez 78 patients soit 82% des cas. Les autres patients étaient décédés avant de prélever le traitement ou perdus de vue. Le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale.

Le protocole VAD était le plus utilisé chez 33,3% des patients, le schéma à base de MP/MDT dans 32,1% des cas, et le protocole CD ou CDT dans 30,8% des cas (figure 22).

Après une remission complète, trois de nos patients ont bénéficié d'une allogreffe de la moelle avec bonne évolution.

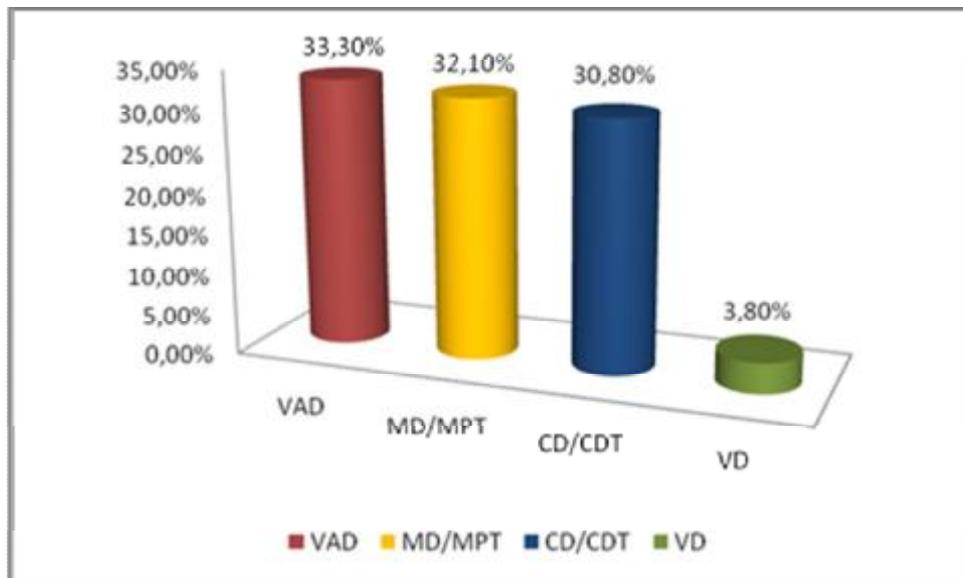


Figure 22 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère intention.

Des protocoles de deuxième ligne ont été administrés chez 17 patients chez qui la réponse au traitement initial était insuffisante. Le VDT était le protocole le plus utilisé (58,8%) (Figure23).

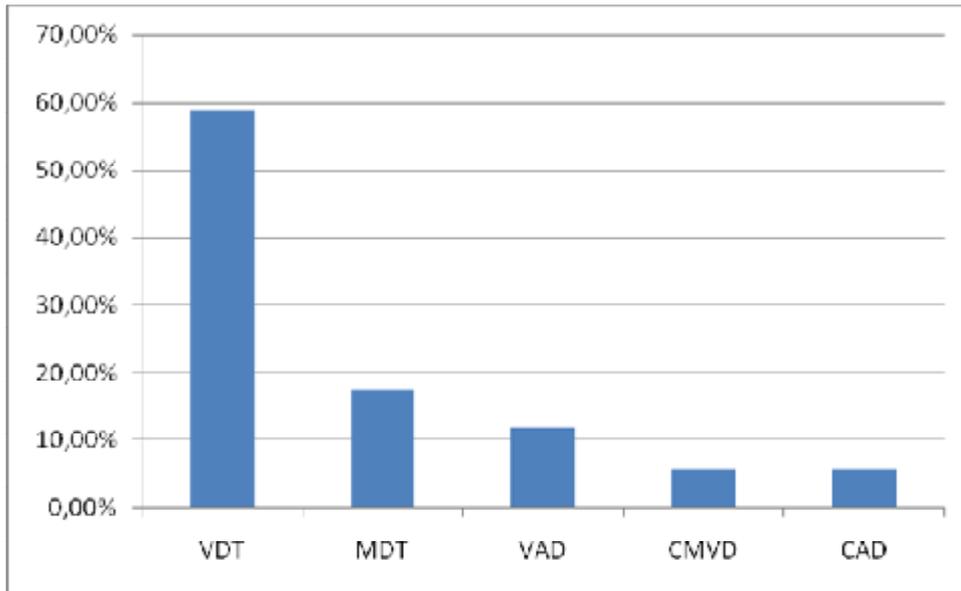


Figure 23 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 2ème ligne.

### 3. Traitement d'entretien :

La thalidomide a été maintenue chez presque la moitié des patients, parmi lesquels, Cinq patients étaient en attente d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

### 4. Traitement symptomatique :

#### a. Traitement de la douleur

- Plus de 80% de nos patients ont bénéficié d'un traitement antalgique par différents paliers.
- 46,7% des cas ont reçu des biphosphonates. Nous avons utilisé le zolédronate dans 83,7% des cas et bondronat dans 13,3% des cas .

#### b. Traitement de l'anémie :

- 66,3% de nos patients ont bénéficié d'une transfusion de concentrés de culots globulaires.
- 42,1% de nos patients ont bénéficié de l'érythropoetine recombinante.
- 16,8% des cas ont bénéficié de l'injection de fer injectable.

c. Traitement de l'infection :

75,8% de nos patients ont reçu une antibiothérapie empirique après réalisation des prélèvements bactériologiques, avec adaptation en fonction de l'antibiogramme, tout en évitant dans la limite du possible les antibiotiques néphrotoxiques.

d. Hémodialyse :

Presque la moitié des patients ont eu recours à l'épuration extra-rénale dont l'indication était souvent une hypercalcémie maligne et/ou hyperurémie.

e. Chirurgie :

10,5 % des patients ont bénéficié d'un acte chirurgical en traumatologie (ostéosynthèse) ou en neurochirurgie (décompression).

## VIII. Profil évolutif:

### 1. Evolution rénale :

L'évolution sur le plan rénal a été marquée par une rémission complète chez 21.5% des patients, une rémission partielle dans 9.6% des cas, une réponse mineure chez 26.9% des cas et absence de réponse chez 42% des patients (figure24)

En analysant les paramètres biologiques primordiaux de l'atteinte rénale au cours de la 1<sup>ère</sup> consultation et au cours du dernier suivi consultation ou hospitalisation, nous avons constaté que la créatinémie moyenne s'est légèrement améliorée, passée de  $84,4 \pm 62,2$  mg/l à  $46 \pm 42$  mg/l ainsi que la clairance de la créatinémie moyenne est passée de  $12.5 \pm 11.1$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> à  $34.7 \pm 33.7$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Alors que la protéinurie de 24h moyenne s'est nettement améliorée, passée de 3,2 g/24h à 0.9 g/24h (tableau 20).

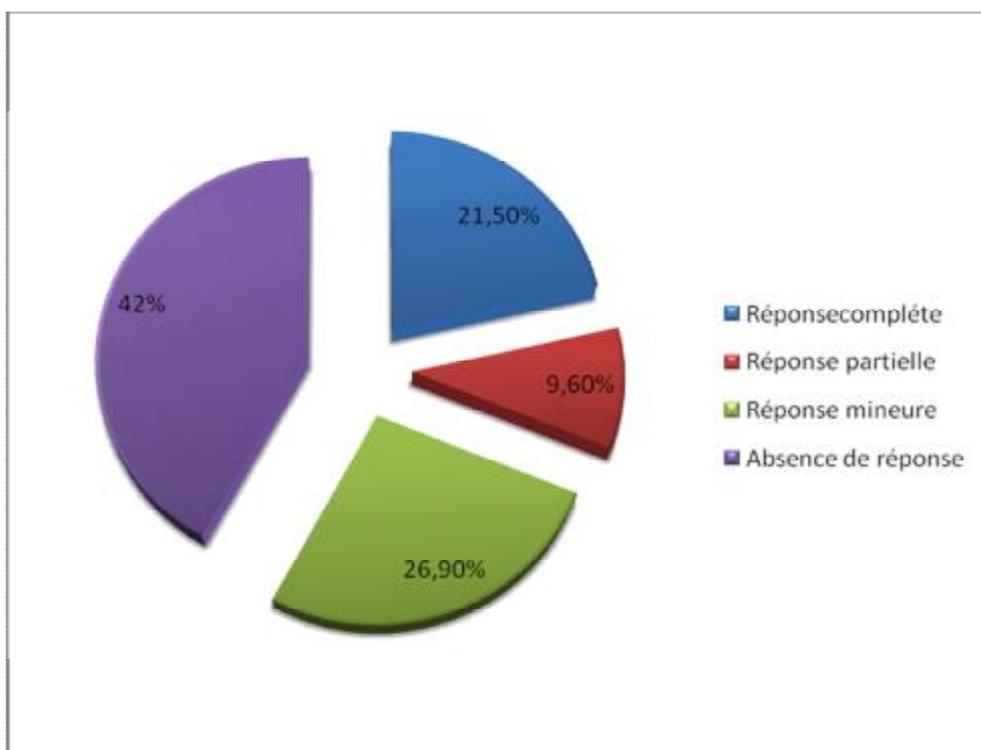


Figure 24 : Réponses rénales après traitement

Tableau 20 : L'évolution des paramètres biologiques.

paramètres	Au moment du diagnostic	Dernier suivi
ClCréat en ml/min/1.73 m2	12,5±11,1	34,7±33,7
proteinurie en g/24h	3,9±3,3	0,9±1,5

2. Evolution générale :

2.1. A la fin de la phase d'induction :

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome multiple chez nos patients a été faite selon les critères de l'IMWG. 17,9% de nos patients n'étaient pas évalués, en raison du décès ou de la perte de vue des patients. Parmi les patients évalués, une rémission complète est obtenue dans 7,7% des cas. Une très bonne réponse partielle est observée chez 12,8% des patients alors qu'une rémission

partielle est observée dans 23,1% des cas. La maladie est restée stable chez 16,7% des patients et une progression de la maladie a été observée dans 39,7% des cas (figure 25).

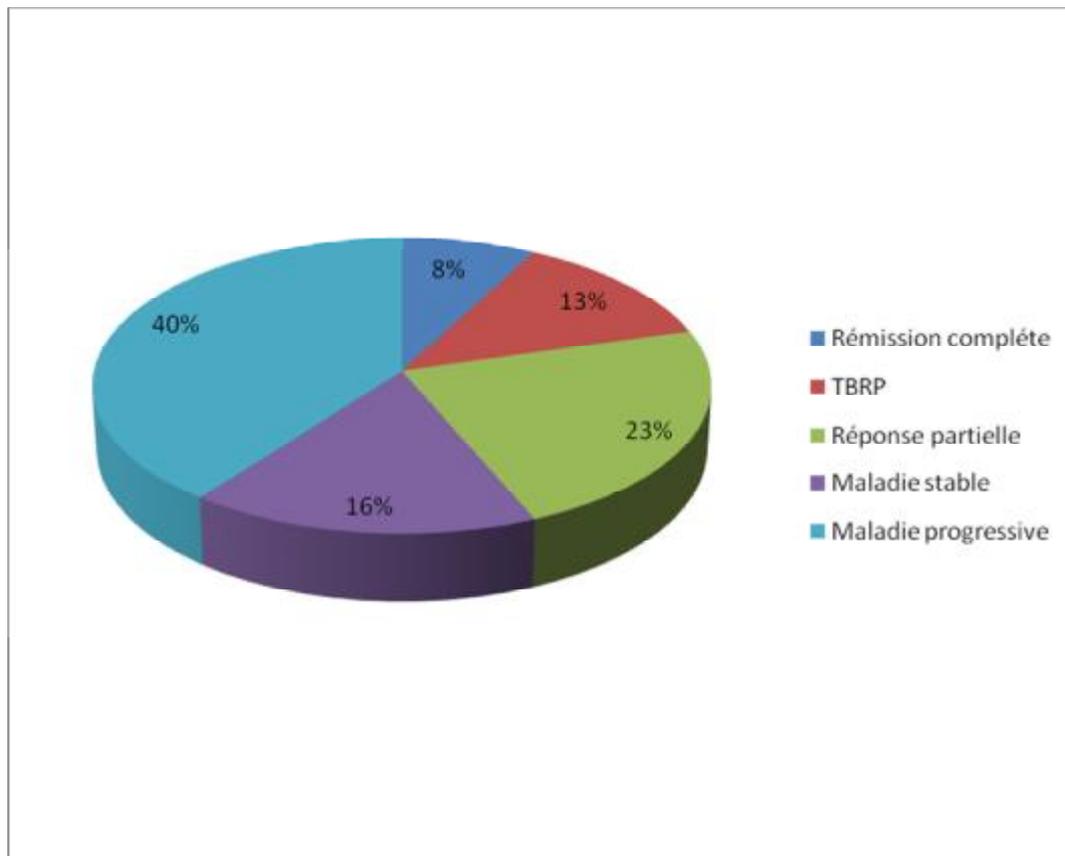


Figure 25 : Répartition des différents types de réponse thérapeutique.

## 2.2. Complications:

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications au cours des hospitalisations ou en ambulatoire, liées au traitement et /ou à la maladie. Les complications infectieuses sont les plus fréquentes, principalement les infections pulmonaires et le sepsis sévère.

La pancytopenie sévère et l'aplasie médullaire secondaire à la chimiothérapie ou à la maladie ont été observées chez 12% des patients.

La médiane de survie chez nos patients était de  $8 \pm 13,8$  mois avec des extrémités allant de 1 mois à 56 mois.

**B. Etude Analytique :**

**I.Facteurs prédictifs d’une mauvaise réponse rénale :**

**1. Facteurs prédictis cliniques**

La comparaison des signes cliniques chez les deux groupes (groupe A : réponse rénale favorable et groupe B : réponse défavorable) a montré :

- Absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l’âge, le sexe masculin, l’atteinte neurologique, le syndrome anémique, le syndrome hémorragique et le syndrome infectieux (tableau 22).
- Les patients du groupe B présentaient plus d’oligo-anurie (22,5% versus 9,3%) , de signes d’hypercalcémie (62,5 % versus 42,6%) que les patients du groupe A avec des p significatifs respectivement de 0.022 ,0,037.
- Les patients du groupe A présentent plus de fractures (38,9% versus 12,5%) que les patients du groupe A avec un p significatif de 0,005.

Tableau 21 : Facteurs prédictifs cliniques d’une mauvaise réponse rénale au cours du myélome.

Paramètres	Groupe A	Groupe B	P
Age moyen	59,4±10,8	60.03±12,3	0.07
Sexe masculin	55,5%	47,5%	0.25
HTA	27,8%	32,5%	0.31
Tabac	13%	10%	0.45
Plantes/AINS	20,3%	35%	0.089
AEG	75,9%	87,5%	0.20
Oligo-anurie	9,3%	22,5%	0.022
Signes d’hypercalcémie	42,6%	62,5%	0.037
Fractures	38,9%	12,5%	0.005
Atteinte neurologique	24,1%	22,5%	0,55
Sd anémique	72,2%	82,5%	0.24
Sd hémorragique	22,2%	30%	0.26
Sd infectieux	50%	60%	0.34
Sx d’amylose	9,3%	27 ,5%	0.020

## 2. Facteurs prédictis paracliniques

- Les patients du groupe A présentaient plus d'IRA ( 87% versus 45%) et de myélome à IgA (32,7% versus 3,2%) que les patients du groupe B avec un p significatif respectivement à 0.002 et 0,004 (tableau 23).
- Les patients du groupe B présentaient plus d'anémie sévère, de thrombopénie et avaient une  $\beta$ 2-microglobulinémie plus élevée que les patients du groupe A.
- Les patients du groupe B présentaient plus de MM à IgG (46,1% versus 28,8%) avec un p non significatifs variant de 0,086.
- Absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la présence d'hypercalcémie, d'hyperprotidémie, d'hypoalbuminémie et de lyse osseuse.

Tableau 22 : Facteurs prédictifs paracliniques d'une mauvaise réponse rénale au cours du MM.

Paramètres	Groupe A	Groupe B	P
IRA	87%	45%	0.002
IRC	64,8%	100%	<0.001
Créat 1	62,2±43,27	114,4±71,27	<0.001
Créat 1 >20	94,4%	100%	0.13
PU en g /24h	3.3±2.59	4.46±4.3	0.115
Hb<10	83,3%	95%	0.082
Hb<8,5	77,8%	92,5%	0.047
GB	6597±2935,2	5875±2277,6	0.19
Plaquettes	195685±98095	162650±104026	0.12
Plq<150000	29,6%	52,5%	0.024
Protidémie	83,9±25,9	73,5±23	0.047
Albuminémie	29,2±8,03	27,95±8,54	0,47
Albumine<35	76,7%	77,5%	0.58
Hypercalcémie	42.6%	40%	0.81
Calcémie corrigée	115,48±26,4	110,45±15,08	0.26
Béta2microglob>5.5	68%	98%	0,025
IgG	28,8%	46,1%	0.086
IgA	32,7%	3,2%	0.004
Lyse osseuse	67,5%	70,4%	0.54
BJ positive	81%	82,5%	0.62
TM	70,3%	72,1%	0.54

II. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution de la maladie

En analyse univariée, nous avons trouvé que la déshydratation, l'AEG, les douleurs osseuses, le syndrome néphrotique, le syndrome infectieux, l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale, la thrombopénie, l'hyperprotidémie, l'hypoalbuminémie et la CRP élevé ont été associées de façon significative à une mauvaise évolution du MM (tableau 23).

Tableau 23 : Facteurs prédictifs de mauvaise évolution du MM.

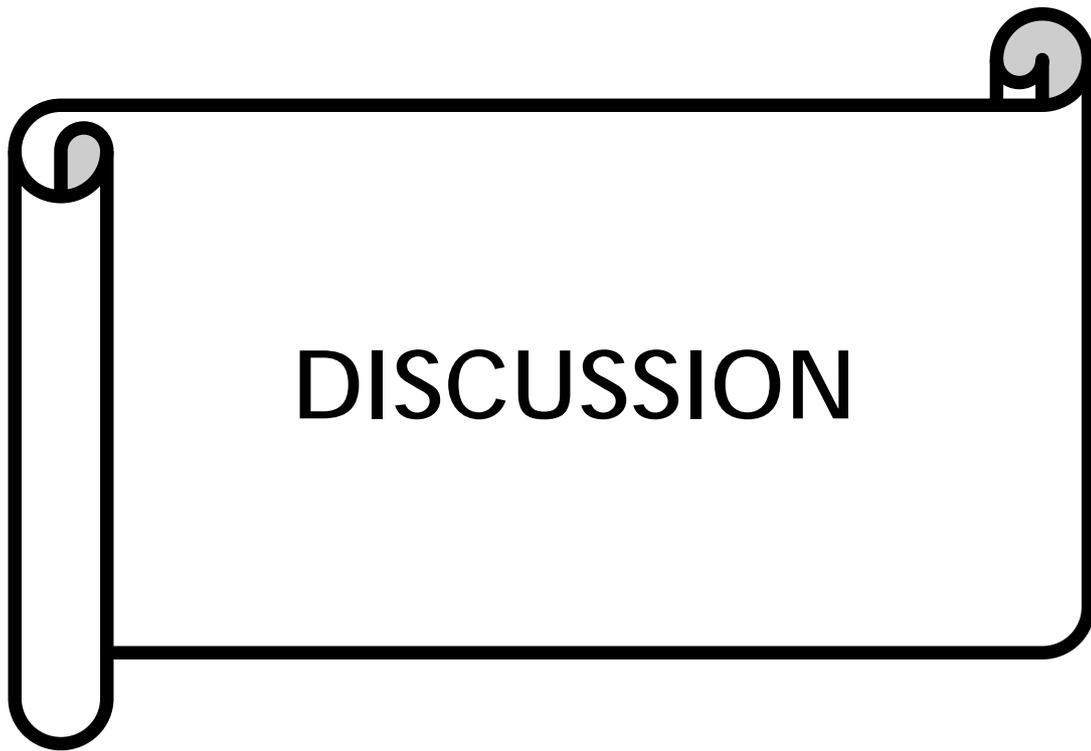
Paramètres	Groupe I	Groupe II	P
Sexe masculin	55,6%	49%	0.52
Age < 65 ans	71,1%	55.1%	0.082
HTA	35,6%	24,5%	0.24
Plantes/AINS	24,4%	28,6%	0.65
AEG	58,8%	86,8%	0.013
Diurèse conservée	91,1%	79,6%	0.117
DHA	33.3%	63.3%	0.004
Douleurs osseuses	52,9%	84,2%	0.05
Fractures	28,9%	26,5%	0.79
Atteinte neurologique	22.2%	24.5%	0.79
Sd anémique	75,6%	75,5%	0.99
Sd hémorragique	17.8%	32.7%	0.098
Sd infectieux	42,2%	65,3%	0.025
Syndrome néphrotique	8.9%	25%	0.040
IRA	77.8%	55.2%	0.053
IRC	73,3%	81,6%	0.335
Tubulopathie myélomateuse	68,9%	71,4%	0.095
Recous au dialyse	44.4%	46,9%	0.81
Récupération FR	26,7%	14.6%	0.15
Sevrage de dialyse	76,2%	43,6%	0.029
Evolution vers IRCT	31,1%	47,9%	0.098
Hb < 10	84,4%	91,8%	0.265
Hb < 8.5	80%	85,7%	0.46
Plaquettes < 130000	20%	42,9%	0.018
Plaquettes < 150000	28.9%	49%	0.046
CRP > 6	84.4%	87.8%	0.64
Protidémie > 80	22.2%	44.9%	0.02
Albumine < 35	66.7%	87.8%	0.014
Hypercalcémie	51,1%	57,1%	0.5
Béta2microglob > 5.5	90,9%	95.2%	0.43

### III.Facteurs prédictifs de mortalité

L'analyse des facteurs de risque de mortalité a montré que l'altération de l'état général, la déshydratation, la présence d'une PU de 24h élevée l'hypoalbuminémie et une CRP élevé ont été associés de façon significative à une mortalité élevée (Tableau 24).

Tableau 24 : Facteurs prédictifs de mortalité.

Paramètres	Décès	Pas de décès	p
Sexe masculin	50%	57.9%	0.36
Age moyen	60±12.1	58.3±8.8	0.34
Plantes/AINS	28.4%	15.8%	0.208
AEG	87.8%	63.2%	0.018
DHA	58.1%	21.1%	0.004
Fractures	28.4%	26.3%	0.858
Atteinte neurologique	24.3%	21.1%	0.514
Sd anémique	73%	84.2%	0.243
Sd hémorragique	25.7%	21.1%	0.465
Sd infectieux	56.8%	47.4%	0.463
Clairance 1	13.25±11.5	10.5±9.56	0.34
Clairance 2	33.38±32.39	40.79±39.96	0.40
PU >1 g /24h	88%	51%	0.041
Tubulopathie myélomateuse	73%	68.4%	0.63
Recours au dialyse	50%	31.6%	0.15
Sevrage de Dialyse	55.3%	66.7%	0.82
Evolution vers IRCT	42.5%	31.6%	0.39
Hb<8.5	81.1%	89.5%	0.313
Plaquettes<150000	43.2%	26.3%	0.179
albumine	28.6±8.2	33.1±7.8	0.007
Albumine<35	83.8%	52.6%	0.007
Hypercalcémie	56.8%	47.4%	0.463
Beta2micro>5.5	92.3%	94.7%	0.59
CRP	63.7. ±68.4	36.1±20.4	0.012
Forte dose de corticothérapie	79.7%	100%	0.023



Le MM est une hémopathie maligne lymphoïde incurable caractérisée par la présence d'une prolifération tissulaire de plasmocytes tumoraux sécrétant une Ig monoclonale. Presque 50% des patients atteints de MM développeront une dysfonction rénale au cours de leur maladie [68]. La cause la plus fréquente de lésions rénales aiguës est connue sous le nom de rein myélomateux [69]. Les patients atteints de myélome multiple qui développent des lésions rénales ont une survie réduite de 1 an, et la récupération de la fonction rénale est plus prédictive de la survie que la réponse à la chimiothérapie [70].

## 1. Données démographiques :

Selon les estimations du Réseau européen des registres des cancers, il y a 21.420 nouveaux cas de MM en Europe par an et environ 15.000 décès liés au MM. À tout moment > 77.000 personnes en Europe sont en cours de traitement pour MM.[71]

Il est le deuxième cancer hématologique aux Etats-Unis (après lymphome non hodgkinien); environ 24,050 nouveaux cas et 11,090 décès imputables à cette affection aux états unis aux Etats-Unis[72], Il est une maladie des personnes âgées avec un âge médian au diagnostic de 69 ans aux Etats-Unis[73].Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même il ne concerne que 1% de tous les cancers et 2% de mortalité par cancers [74].

Cependant en France, il a été rapporté que 5000 nouveaux cas et 2300 décès se produisent chaque année [68], [75, 76].

Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde[74]. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9.8 / 100000 chez les

hommes Noirs contre 4.3 / 100000 chez leurs homologues caucasiens. L'incidence augmente avec l'âge. Des meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies [77- 80] . Le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croit avec l'âge. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 ans à 70 ans. Les cas observés ayant 40 ans sont rares (2%) [74]. Donc la maladie de Kahler est une maladie exceptionnelle avant 40 ans. Quelques observations ont été faites entre 30 et 40 ans, mais la maladie ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance. La maladie est d'autant plus fréquente que l'âge devient plus grand [81, 82]. La prévalence du MM après 80 ans est de 6 à 16% selon les séries [83].

Par rapport à la littérature, nos patients sont plus jeunes. Le pic de fréquence dans notre série est observé entre 60-69ans (35%) et entre 50-59 ans (25%) et un patient avait un âge inférieur à 40 ans.

Notre étude est en faveur d'une légère prédominance masculine soit 51,6% contre 48,4% chez la femme avec un sex ratio de 1,06. Cette légère prédominance masculine a été déjà rapportée par certains auteurs qui montrent une prédominance masculine nette [83, 84]. (Tableau 25)

Tableau 25: Distribution selon age et sexe dans différentes séries de manifestations rénales et MM.

Auteurs	Pays	Age moyen	Hommes	Sexe ratio(H/F)
M. Kleber [85]	Allemagne	66	73%	2,7
E. Terpos [86]	Grèce	69	56,8%	1,3
R.Khan[87]	USA	57	61%	1,6
S.Jung[88]	Corée	64	49%	0,96
N.li [89]	Chine	56	69,7%	2,3
Bahamida[90]	Algérie	59	41,3%	0,7
M.Mayara[91]	Tunisie	63,08	55,5%	1,25
N.Bennani [92]	Maroc(casablanca)	59	55,5%	1,25
I.Ben-Tebbaa [93]	Maroc(marrakech)	61	58,6%	1,41
Notre série	Maroc(Fes)	59,8	51,6	1,06

À ce jour, les causes du MM ne sont pas encore totalement élucidées. L'exposition aux radiations ionisantes, les pesticides utilisés dans les professions agricoles, l'exposition au benzène, l'obésité, la prédisposition familiale et les anomalies cytogénétiques ont été incriminés [7], [94-96]

Dans notre étude, l'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides a été notée dans 19% des cas, 11,6% de nos patients sont tabagiques, et la notion de prise de plantes a été notée dans 26,3% des cas.

## 2. Caractéristiques cliniques :

Les manifestations cliniques sont polymorphes, nous n'avons pas retrouvé de myélome asymptomatique; ce qui confirme les écrits de ROSEAU selon laquelle, le myélome asymptomatique est rare et concerne moins de 10% des MM[82].

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente du myélome multiple (MM), survenant chez 50 % des malades au cours de l'évolution.

Environ 30% des patients atteints de MM présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Elles sont parfois inaugurales ou surviennent au cours de l'évolution du myélome multiple.

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies [56], [59], [97].

Le tableau clinique révélateur de la maladie dans notre étude est une atteinte rénale associée à une altération de l'état général. Le diagnostic de l'atteinte rénale était concomitant au diagnostic du MM dans 76.8 % des cas. Dans 23 % des cas, le délai moyen était de 5 mois [2mois-27mois].

Une asthénie, un amaigrissement inexplicé, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [98].

Plusieurs manifestations extrarénales peuvent être observées notamment les douleurs osseuses qui sont quasi-constantes et très souvent inaugurales, leur fréquence est variable d'un auteur à l'autre 68% d'après Kyle[99], 65% d'après Benyaich .I [96], 82% d'après Mrabet .R [100]. Dans notre série, les douleurs osseuses sont fréquentes (76.8%), la majeure partie des douleurs sont diffuses (49,3%) ou axiales (45,2%).

Le syndrome anémique est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM [101]. Elle est présente chez 75% des cas au diagnostic [102, 103]. Dans notre série 75,8% des patients avaient un syndrome anémique.

Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Il s'agit rarement d'hémorragies digestives [104].

Selon Walsh [105], la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. Dans notre série nous les avons constatés seulement dans 23,3% des cas. Ceci est dû au fait que les malades peuvent être vus directement en neurologie. En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment les compressions médullaires. Les compressions médullaires représentent la principale cause des atteintes neurologiques dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal dans 9 cas sur 10 associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodiques . [94], [98], [106,107]

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés comme le pneumocoque. Tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons [108], [109]. Selon Kyle [99], elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram+ et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [98]. Selon Koffi. G [110], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses. Dans notre série, les infections étaient fréquentes (53,7%), les infections urinaires viennent en première position

avec 45% des cas, suivies par les infections pulmonaires avec 29% cas et le sepsis avec 17,6% des cas.

Le syndrome d'hyperviscosité est très rare (2%) et associe des troubles neurosensoriels, troubles de la conscience et des signes hémorragiques [98],[111]. Il est dû à la production en grande quantité d'une immunoglobuline monoclonale et à l'activité anti-plaquette ou anti-facteur XIII de l'immunoglobuline monoclonale surtout lorsqu'elle est de type IgM (propriété de polymérisation) [24]. Dans notre série le syndrome d'hyperviscosité a été observé dans 5,3% des cas.

### 3. Caractéristiques biologiques et histologiques:

L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 96,9% des patients dans notre étude, dont 79% des cas il s'agit d'une IRC. 55,4% des insuffisants rénaux avaient une hypercalcémie et 45,6% ont hyperuricémie. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 46,3% des cas. (Tableau 26)

Tableau 26 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs.

Auteurs	Fréquence de l'IR
Mayara [91]	90.9%
Suyani [112]	76%
Benyaich .I [96]	58.1%
Notre série	96,9%

Dans la classification de Durie et Salmon, le MM est dit de stade B dès qu'il existe une insuffisance rénale (définie par une créatininémie > 180  $\mu\text{mol/L}$ ). La NCM ou tubulopathie myélomateuse est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome, observée chez 40% des patients à l'autopsie, et chez 80% des patients biopsiés pour IRA [113]. Elle est liée à la précipitation intra-tubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale.

- Le diagnostic de NCM se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'une insuffisance rénale aiguë, volontiers révélatrice du myélome.
- Le tableau néphrologique est caractérisé par :
  - une insuffisance rénale aiguë souvent sévère et « nue », c'est à dire sans signe d'accompagnement en dehors d'une altération de l'état général ou de douleurs osseuses;
  - l'absence d'hématurie, d'hypertension artérielle ou d'oedèmes.
  - une protéinurie, souvent de fort débit (supérieure à 2 g/j dans 50 à 60 %des cas), constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobulines.
  - Le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures doit être complété par une électrophorèse des protides urinaires qui met en évidence un pic étroit dans la zone des globulines et permet d'évaluer la composition de la protéinurie. La présence d'une albuminurie supérieure à un gramme par jour doit faire remettre en cause le diagnostic et rechercher une atteinte glomérulaire associée.
- Les chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines ne sont pas détectées par les bandelettes réactives. La dissociation entre une protéinurie détectée par le dosage pondéral des protéines urinaires et des bandelettes réactives négatives doit faire évoquer la présence de chaînes légères dans les urines
- L'immunofixation des protides sériques et urinaires permet d'identifier l'immunoglobuline monoclonale sécrétée dans le sérum, et de confirmer la présence de chaînes légères monoclonales urinaires et permet de préciser l'isotype.
- À ce tableau néphrologique s'ajoutent les signes classiques du myélome, presque toujours de forte masse tumorale (stade III de la classification de Salmon et Durie dans 70 à 80 % des cas), en sachant que la tubulopathie

myélomateuse est une complication plus fréquente des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD. [58–60]

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. Si, au cours de l'évolution du myélome, des signes discrets de dysfonctionnement du tube proximal peuvent être détectés, l'existence d'un syndrome de Fanconi associé au myélome est cependant exceptionnelle [62].

- La découverte d'un syndrome de Fanconi même incomplet chez un adulte doit faire rechercher une prolifération plasmocytaire associée : gammopathie monoclonale isolée (le plus souvent kappa) ou myélome, habituellement de faible masse tumorale. L'ostéomalacie par fuite urinaire de phosphate et l'existence d'une insuffisance rénale chronique sont deux modes de découverte habituels du syndrome de Fanconi. [114–116]

#### L'amylose AL

Dans moins de 20 % des cas, le myélome est associé à une amylose dite AL (pour Amyloidosis Light-chain). Dans la majorité des cas, l'amylose AL complique une gammopathie monoclonale dite « bénigne ». L'amylose AL se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de chaînes légères monoclonales (le plus souvent lambda) et d'autres protéines (composant amyloïde P), organisé en feuillets  $\beta$ -plissés formant des fi brilles. Cette organisation particulière confère aux fi brilles amyloïdes des particularité tinctoriales, dont une seule est spécifique (le dichroïsme et la biréfringence en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo) et permet d'affirmer le diagnostic histologique d'amylose.

Signes rénaux de l'amylose AL [117, 118]

- Protéinurie (albuminurie), constante, avec dans un tiers des cas environ un syndrome néphrotique.
- Insuffisance rénale dans environ la moitié des cas.
- Augmentation de taille des reins.
- Absence d'hématurie (sauf en cas d'atteinte urologique associée).
- Absence d'HTA.

L'amylose AL est une maladie systémique, pouvant toucher tous les organes à l'exception du cerveau. En dehors du rein, les principales atteintes concernent le coeur (cardiomyopathie hypertrophique), le foie et le système nerveux périphérique et autonome. La présence d'une macroglossie et d'hématomes péri-orbitaire est évocatrice.

- La biopsie rénale ne doit pas être réalisée systématiquement si le diagnostic a été porté par la biopsie d'un tissu plus accessible (glandes salivaires, graisse abdominale...)

Dans le rein, les dépôts amyloïdes peuvent intéresser toutes les structures, mais ils prédominent habituellement dans les glomérules (voir planche couleur). Localisés initialement au niveau du mésangium, ils oblitèrent progressivement l'ensemble du flocculus. Il faut noter qu'il n'y a pas de corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts. L'étude en immunofluorescence montre dans la majorité des cas la fixation, au niveau des dépôts, de l'anticorps reconnaissant la chaîne légère monoclonale (le plus souvent lambda).

La maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales (ou MIDD pour « monoclonal immunoglobulin deposition disease ») 40 -50% des patients atteints d MIDD ont un MM [19],cette affection désigne les affections comportant des dépôts non amyloïdes d'Ig monoclonales, généralement des chaînes légères isolées, plus exceptionnellement des chaînes lourdes isolées, ou une association de chaînes légères et de chaînes lourdes.

- L'atteinte rénale est constante et souvent révélatrice. Elle se traduit :  
par une insuffisance rénale de sévérité variable ;et une protéinurie de débit variable, souvent de rang néphrotique ; plus rarement, une hématurie microscopique et/ou une hypertension artérielle.

La MIDD est une maladie systémique. Les atteintes extrarénales les plus fréquentes sont hépatiques, cardiaques et neurologiques. Elles sont souvent moins symptomatiques qu'au cours de l'amylose AL.[119]

La MIDD peut s'observer au cours de proliférations plasmocytaires de faible masse, ou d'un myélome multiple de forte masse (un cas sur 2).

- Le diagnostic de MIDD repose sur la mise en évidence, en immunofluorescence, de dépôts monotypiques de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent kappa, sur les membranes basales et dans le mésangium.[120 -122]

L'atteinte tubulaire est constante, caractérisée par un épaissement des membranes basales tubulaires. Les lésions glomérulaires sont plus hétérogènes et parfois réalisent une véritable glomérulosclérose nodulaire (diagnostic différentiel du diabète). Ces dépôts ne prennent pas les colorations de l'amylose.

L'électrophorèse des protéides est un examen indispensable au cours du MM qui révèle souvent une hyperprotidémie, surtout lorsque le MM secrète des immunoglobulines entières [123], [124]. Elle met en évidence le plus souvent un pic

à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alphas. Dans 10% des cas, l'électrophorèse des protides montre une hypogammaglobulinémie et dans 10% des cas l'électrophorèse peut être normale : il peut s'agir d'un MM à chaîne légère, d'un MM non excréteur ou un MM à Ig D ou IgE. Une EPP normale n'élimine pas le diagnostic de MM [125]. L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale (taux de pic monoclonal + gammopathie monoclonale). Conformément à la littérature, notre série montre la prédominance des paraprotéines migrant en gamma suivies par les paraprotéines migrant en beta.

L'immunoélectrophorèse et l'immunofixation précise le caractère monoclonal de la gammopathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé. Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda. La paraprotéine la plus fréquemment retrouvée est une IgG (60%) puis IgA (20%), plus rarement IgD (2%), Ig M ou IgE (<1%) [81], [102], [125-127]. (Tableau 27)

Le MM à chaînes légères n'est souvent diagnostiqué que par la mise en évidence des chaînes légères Kappa ou Lambda dans les urines mais rarement dans le sérum [128].

Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IFS. Depuis 2001, le test Freelite™ permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5mg/L. Les CLL kappa (normales 3,3-19,4mg/L) et lambda (5,7-26,3mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du Rapport kappa/lambda (RKL) (0,26-1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types

de CLL sont augmentées mais le RKL reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale. Dans notre série on a retrouvé un MM à IgG chez 36,7% des cas ,IgA chez 22,2%,IgD chez 2,2%, chez IgM 1,% et MM à chaines légères chez 37,8% des cas ,le type de chaîne légère est  $\kappa$  dans 46,7 % des cas et  $\lambda$  dans 53,3 % des cas.

Tableau 27 : Variation en fonction des différents isotypes.

Auteurs	IgG	IgA	CL	IgD	IgM
Kyle [99]	59%	23%	17%	1%	0%
Gaougaou[129]	56%	20%	20%	0%	0%
Harrousseau [130]	59%	33%	10%	0,7-2%	–
Mrabet .R [100]	59%	23%	18%	0%	0%
Bouaouad[96]	67,5%	17,5%	12,7%	0%	0%
I.Laouad[93]	20,6%	3,4%	68,9%	0%	0%
A. Bouatay [101]	61,8%	29,4%	5,9%	0%	0%
S. Elherrar[131]	51,1%	17,6%	25%	0,7%	–
Notre série	36,7%	22,2%	37,8%	2,2%	1,1%

Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement. Si le dosage immunochimique des Ig polyclonales est utilisé en routine dans le MM, notons bien que le dosage de l'Ig monoclonale par ces techniques est entaché d'erreur, surtout si la gammopathie monoclonale est importante. Quand le composant monoclonal est bien individualisé, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable [94],

[132, 133]. Dans notre étude, le dosage pondéral des Igs a été réalisé chez 79 patients (83,2%). Le dosage de l'Ig monoclonal a été élevé dans 41,8% des cas, bas dans 45,6% des cas et normal dans 12,6 % des cas.

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères. La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale, cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres[134, 135] . Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été dosée chez 86 patients, et elle était positive dans 93% des cas.

Le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante ( $Hb < 8g/dl$ ). Son mécanisme est multifactoriel. L'Anémie hémolytique auto-immune est exceptionnelle. Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à l'agglutination des GR par l'Ig monoclonale, entraînant le classique phénomène de rouleaux de GR visualisé sur le frottis sanguin[125]. La fréquence du syndrome anémique biologique est estimée à des valeurs différentes: 88.3% pour Benabdeladhim[104], 58% pour R.Bataille[136] et 62% pour Kyle [99]. Tandis que la fréquence de l'anémie sévère est estimée à 25% pour Koffi K.G [110]. Dans notre série, l'anémie est présente dans 95,8% des cas et elle est sévère ( $Hb < 8,5g/dl$ ) dans 83,2% des cas.(Tableau 28)

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie[125].L'hyperleucocytose au dépend des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare: 16.5% selon Benabdeladhim [104] et 9,5% selon Kyle [99]. Dans notre étude, la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans

16,8%, alors que l’hyperleucocytose a été mentionnée dans 8.4%. Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [125].La thrombopénie résulte d’une insuffisance de production médullaire. Sa part dans la gènèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués .Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie [137]. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [113, 114]. Dans notre série, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic dans 38,9% des cas.

Tableau 28 : Etude comparative de l’anémie, la leucopénie et la thrombopénie par rapport aux différentes séries.

Auteur	Anémie		leucopénie	Thrombopénie
	Valeur d’Hb en g/dl	pourcentage		
Mourtalla KA.M [138]	Hb<8,5	59%	4,5%	36,4%
	8,5<Hb<10,5	27,3%		
Bouatay.A [101]	Hb<8,5	33 ,3%	14,8%	33,3%
	8,5<Hb<12	53,7%		
Kyle [99]	Hb<8,5	8%	16%	13%
	8,5<Hb<10,5	54%		
LAOUAD.I[93]	Hb< 10	53,5%	11,6%	20,3%
Notre série	Hb<8,5	83,2%	16.8%	38,9%
	8,5<Hb<12	12,6%		

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM [104]. Une hypercalcémie >110mg/l est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Elle est due à l'hyperrésorption ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants >150mg/l, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux [125]. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [139]. (Tableau 29)

Dans notre étude l'hypercalcémie a été retrouvée dans 53,7% des cas , tous ces patients ont présenté une insuffisance rénale.

Tableau 29 : Fréquence de l'hypercalcémie dans différentes séries de la littérature

Auteur	pourcentage
E. Suyani [140]	62 ,5%
Kyle[99]	30%
Gaougaou [129]	20%
F.Bauder[141]	33%
Notre série	53,7%

La protidémie est le plus souvent élevée >80g/l, parfois normale n'éliminant pas le diagnostic de MM [83]. Elle est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline [142].

La présence d'une hypoalbuminémie au cours du MM est un facteur de mauvais pronostic et elle présente dans 15% des cas [81]. Dans notre étude, l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 77,9% des cas, résultat comparable à celui de l'étude tunisienne de A. Bouatay [101] où l'hypoalbuminémie a été trouvé chez 87% des cas.(Tableau 30)

Tableau 30 : Fréquence de l'hypoalbuminémie dans différentes séries de la littérature

Auteur	pourcentage
Gaougaou[129]	49%
Bouaouad[96]	77,5%
Hsiao[143]	55,8%
Notre série	77,9%

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et ça représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [144]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques. La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [145]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors du myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, une plasmocytose supérieure à 30% correspond à un critère majeur. Différents modes d'infiltrations ont reconnus en histologie: interstitiel, nodulaire et massif (Tableau 31).

Tableau 31 : Résultats du myélogramme dans différentes séries Taux de plasmocytes en pourcentage

Auteurs	< 10%	10-30%	30-60%	> 60%
H.Makni[146]	0%	55%	30%	15%
Boukhiri[147]	17%	26%	< 49%	
Bouanani[148]	13,97%	27,39%	17,20%	16,20%
Notre série	16%	24%	40%	16%

Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques. La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic ;elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive. En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est Caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda. Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA , plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 sont exprimés par la majorité des cellules myélomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1. Des dépôts de substance amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie [149].

Dans le MM, la CRP est significativement augmentée [150]. Ceci est du au rôle de l'IL6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la

stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP [151]. Ainsi, la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [152]. Dans notre étude, la CRP a été positive dans 86,3% des cas.

#### 4. Données de la ponction biopsie rénale :

La place de la biopsie rénale dans les atteintes rénales associées à une dysglobulinémie monoclonale (myélome) est de déterminer la cause d'une IR sans facteur déclenchant chez un patient avec un myélome, faire le diagnostic de dépôts glomérulaires d'immunoglobulines monoclonales chez un patient ayant une albuminurie > 1 g/j, en l'absence de lésions d'amylose en périphérie (glandes salivaires, rectum...), et faire un bilan lésionnel. Les complications rénales au cours de notre étude sont le plus souvent dues à une néphropathie tubulo-interstitielle liée à des dépôts de chaînes légères. Dans notre série 67 patients avaient une NCM soit 70.5 % des cas dont 10 cas ont été confirmé par la ponction biopsie rénale. L'amylose AL est la plus fréquente des amyloses systémiques, avec une incidence d'environ neuf cas par million d'habitants par an .L'âge médian à la découverte de la maladie est de 65 ans. Dans notre série, L'amylose rénale a été objectivé chez 14 patients soit 14,7 % des cas. Le syndrome de Randall est une maladie rare, multi-systémique mais les localisations extrarénales sont souvent asymptomatiques. Dans notre série aucun cas n'a été objectivé. L'existence d'un syndrome de Fanconi associé au myélome est cependant exceptionnelle, aucun cas n'a été décelé dans notre série. Dans notre série l'atteinte glomérulaire non amyloïde a été trouvé chez 7 patients soit 7.4 % des cas. [153–155] (Figure 26)

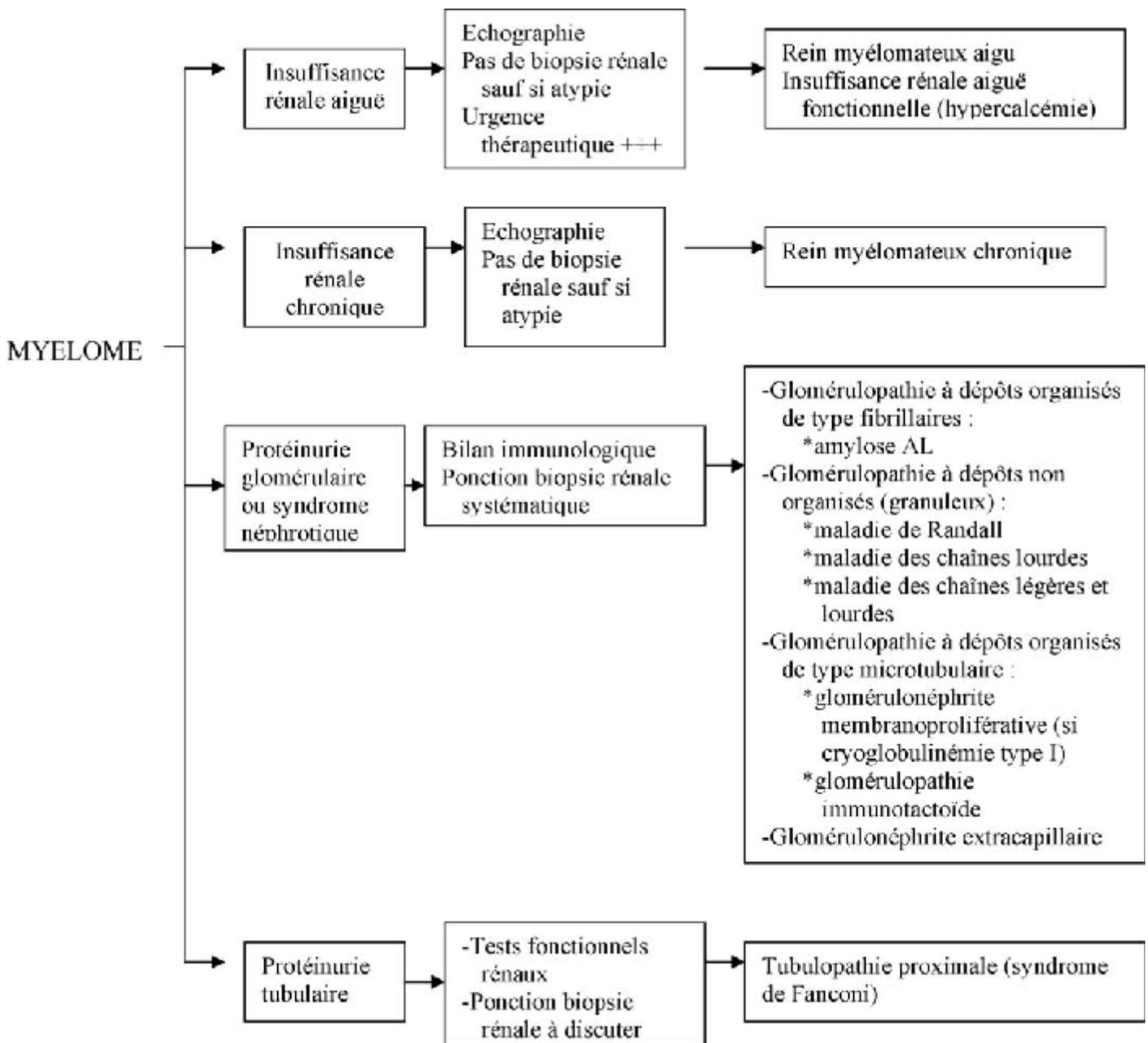


Figure 26 : Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre d'un myélome.[156]

## 5. Caractéristiques radiologiques

Les lésions radiologiques osseuses sont un élément du diagnostic positif. Le bilan radiologique dans le MM peut être sommaire ne s'appuyant que sur des radiographies standard. La TDM et l'IRM osseuses peuvent trouver leur place dans certaines indications particulières.

### a. Radiographie standard du squelette

Les radiographies du squelette sont toujours considérées comme l'examen d'imagerie de référence car elles permettent d'établir le stade de la maladie selon la classification de Salmon et Durie [157]. Un bilan complet peut être nécessaire dès le diagnostic de myélome symptomatique. Il comprend : cliché de crâne face plus profil, rachis cervical dorsal et lombaire face plus profil, gril costal, bassin de face et os longs, humérus et fémur seulement.

Près de 80 % des patients ont des lésions osseuses évidentes, affectant principalement, les os à moelle productive, le rachis dans 65 % des cas, les côtes dans 45 % des cas, le crâne dans 40 % des cas, les épaules dans 40 % des cas, le bassin dans 30 % des cas, et les os longs dans 25 % des cas. La détection de lésions au niveau des coudes, des genoux ou au niveau distal est exceptionnelle. Cela explique que des clichés distaux ne sont pas systématiquement réalisés [158]. Cette ostéolyse radiologique peut marquer et peut être remplacée par une ostéoporose radiologique difficile à distinguer d'une ostéoporose commune, voire une exceptionnelle forme condensante. Cette dernière faisant évoquer un POEMS syndrome [159]. On comprend également que 10 à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses malgré un bilan radiologique complet [158].

Les lésions osseuses sont variables dont la plus évocatrice du MM sont les lacunes à l'emporte-pièce surtout visibles sur la radiographie du crâne de profil. Ce

sont des lacunes arrondies, à contours réguliers, plus petites, plus nettes, sans condensation périphérique ni réaction périostée. Ce classique caractère à l'emporte pièce permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crane (figure 27).

D'autres lésions osseuses peuvent exister: des images de décalcification, les facteurs et les tassements vertébraux [160]. Les lésions ostéolytiques ont été observées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os. Au niveau du rachis, elles atteignent essentiellement l'arc antérieur, respectant les pédicules et entraînant souvent des tassements [139]. Au niveau du crâne, le classique caractère à l'emporte-pièce (sans condensation péri lacunaire) permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crâne [98], [161]. Au niveau des os longs, courts plats, l'ostéolyse entraîne des géodes multiples [139]. Sur les os longs, une ostéolyse sous corticale ronde ou ovale entraînant une érosion du bord endostéal est très évocatrice du myélome. Sur les côtes ou le bassin, la corticale peut être soufflée, voire rompue, avec parfois un envahissement des parties molles sans réaction périostée [139]. En 1975 ont été individualisés 4 grades de gravité radiologique:

Grade0: os apparemment normal.

Grade1:ostéoporose.

Grade2: lésions ostéolytiques.

Grade3:destruction osseuse importante et/ ou fractures [141].

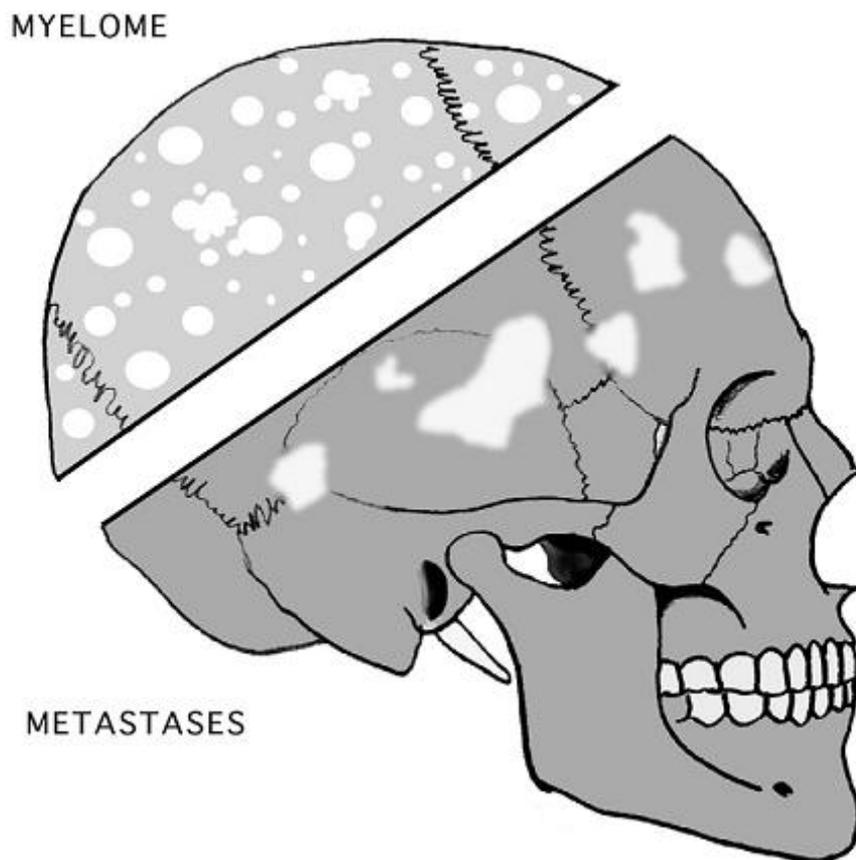


Figure 27 :Schéma comparatif des lacunes du myélome et des métastases [162]

### b. TDM

Les avantages du scanner par rapport à la radiologie conventionnelle sont les suivants : rapidité de l'examen par rapport aux radiographies standard, évaluation rapide en une seule fois de plusieurs lésions sans avoir à repositionner le patient, surtout s'il est douloureux ; la sensibilité du scanner est supérieure à celle de la radiologie et cet examen révèle plus de lésions notamment dans des territoires mal visualisés par la radiologie standard comme les épaules, les côtes, ou le sternum ; cet examen est également plus efficace pour estimer un risque fracturaire ou d'instabilité, et peut mettre en évidence l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaire.

Le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Un des points négatif du scanner est la dose de

rayonnements délivrés au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle [158], le scanner basse-dose semble alors une alternative réaliste au clichés conventionnels.

### c. IRM

Cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie conventionnelle sont une plus grande sensibilité, une imagerie extrêmement précise du squelette axial, une discrimination entre une moelle normale et une moelle envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou de compression neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires, la visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque, et également une importante valeur ajoutée sur l'évaluation de la réponse thérapeutique même si les lésions peuvent persister longtemps chez un malade en excellente réponse thérapeutique. La valeur pronostique de l'IRM a, en effet, été évaluée dans plusieurs études. Le nombre de lésions lytiques est un facteur pronostique important, de même que l'aspect radiologique en IRM avec un aspect d'infiltration diffuse qui est de plus mauvais pronostic qu'une infiltration plus focale. L'IRM ne doit pas être systématique. En revanche, il faut l'indiquer devant :

- Une suspicion de compression médullaire ou radiculaire ;
- Un plasmocytome solitaire ;
- Avant une radiothérapie rachidienne (délimitation des champs d'irradiation en fonction de l'étendue de l'épidurite) ;
- Un myélome multiple stade I : l'IRM aurait un intérêt pronostic (80% des lésions osseuses détectées en IRM ne sont pas visibles en radiographie standard) ;

- Une déformation vertébrale ou une ostéoporose diffuse avec radiographie du squelette périphérique normal.

L'IRM de diffusion corps entier, dite DWIBS, détecte un nombre supérieur de lésions induisant une majoration du stade de Salmon et Durie chez plus d'un tiers des patients. Cette technique semble particulièrement utile au niveau des zones anatomiques difficiles à explorer en radiographie standard (gril costal, bassin et rachis). [158]

#### d. Autres explorations

Ø L'imagerie par TEP (PET-scan) dans le myélome n'est pas encore totalement validée. Néanmoins, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que cette technique va prendre une importance considérable dans les années à venir. Plusieurs groupes ont, en effet, montré que la TEP pourrait être supérieure en sensibilité par rapport à l'IRM [158], [163].

Ø La scintigraphie osseuse n'a que peu d'intérêt : 50% environ des atteintes osseuses myélomateuses ne sont pas hyperfixantes.

Au cours de notre étude, l'atteinte osseuse a été retrouvée dans 71,6% des cas.

- L'atteinte du crâne a été constatée dans 97% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.
- Une déminéralisation diffuse est notée dans 43,2% des cas.
- Un tassement vertébral est observé dans 25,3% des cas.
- L'atteinte des os longs a été notée dans 5,9% des cas sous forme de lacunes.

Le recours à l'IRM ou TDM médullaire a trouvé son indication dans 23,2% des cas, en cas de suspicion d'une compression médullaire.

En Algérie [99], nous avons trouvé que la déminéralisation osseuse diffuse a été dans 85% des cas, les lacunes dans 60%, les tassements vertébraux dans 45% et la lyse osseuse dans 30% des cas.

En Côte d'Ivoire [110], les lésions radiologiques classiques ont été observées dans 78% des cas, ces lésions ont été dominées par les géodes dans 33% des cas, localisées principalement au niveau du crâne et du bassin. La déminéralisation osseuse intervient en seconde position avec 28% des cas, ensuite viennent les tassements vertébraux (26% des cas) et les fractures des os longs (13%). Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent de ce fait les lésions radiologiques classiques du MM [84], [99].

## 6. Classification pronostique

Les facteurs pronostiques classiques ont été codifiés en trois stades par Durie et Salmon: ils utilisent le taux et le type du composant monoclonal, le taux de l'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie et l'importance des lésions osseuses. Cette classification très utilisée souffre cependant de certains inconvénients: appréciation de la masse tumorale essentiellement sur le taux de gammopathie monoclonale, difficultés d'interprétation des lésions osseuses, absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération. De nouveaux paramètres de grande valeur pronostique ont été plus récemment mis en évidence: béta2 microglobuline, LDH, interleukine 6, c-réactive protéine, albumine sérique et cinétique de prolifération cellulaire. Leur association permet l'établissement de stratifications pronostiques dont la pertinence est au moins aussi grande que celle de la classification de Durie et Salmon. La surveillance des malades par une courbe en fonction du temps, soit de la masse tumorale, soit du taux de la gammopathie monoclonale, permet d'adapter au mieux le traitement

[164]. Selon la classification de Durie et Salmon, 91.6% de nos patients sont découverts au stade III contre 4.2% et 4.2% pour les stades II et I. Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

## 7. Modalités thérapeutiques

Le traitement symptomatique est capital. Il vise à corriger les facteurs favorisants (réhydratation, traitement de l'hypercalcémie, traitement des infections) et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7. En effet, le pH urinaire acide contribue à la formation des cylindres myélomateux, en favorisant à la fois l'agrégation homotypique de la protéine de Tamm-Horsfall et sa fixation aux CL monoclonales. Certaines molécules pourraient être ici intéressantes comme la colchicine, agent réducteur théoriquement susceptible d'inhiber l'agrégation de la protéine de Tamm-Horsfall aux CL monoclonales [165, 166]. Le traitement initial des MM sans IR avérée (créatininémie inférieure à 170 mmol/L) reste aujourd'hui déterminé par l'âge du malade. Chez les malades jeunes (moins de 65 ans), le schéma de référence inclut la réalisation d'un traitement intensif (utilisant de fortes doses de melphalan) suivi d'autogreffe, précédé de séquences de chimiothérapie «classique » utilisant de plus en plus souvent bortezomib et dexaméthasone, voire une trithérapie. Chez les malades plus âgés, une chimiothérapie orale associant MP et thalidomide est le plus souvent utilisée en France, du fait des résultats rapportés par l'Intergroupe français du myélome (IFM) [167]. Dans d'autres pays, sur la base de l'étude VISTA, l'association MP + bortezomib est préférée [65]. Ces attitudes sont en cours de réévaluation à travers de larges études randomisées comme l'étude FIRST, qui compare MP + thalidomide

à l'association de la dexaméthasone avec un analogue du thalidomide de nouvelle génération, le lenalidomide (Revlimid<sup>1</sup>). En dehors de l'étude VISTA [65], la quasi-totalité des études randomisées ayant évalué soit des schémas intensifs, soit un nouveau médicament en traitement de première ligne des MM symptomatiques, ont exclu les malades avec IR. Chez ces malades, les attitudes actuelles sont empiriques et reposent surtout sur de courtes séries analysées de façon rétrospective.

#### a. Dexaméthasone (Dex) à fortes doses

L'utilisation de la Dex à fortes doses est logique en raison de la réduction rapide de concentration des CL qu'elle entraîne, par son action pro-apoptotique sur les plasmocytes et par ses effets d'hyper catabolisme protéique. De plus, elle a une action anti inflammatoire sur les lésions tubulo-interstitielles de la NCM. Cela permet d'espérer une réponse rénale relativement rapide, dans des délais inférieurs à deux mois [168]. La Dex est habituellement prescrite à la dose de 40 mg de j1 à j4 de chaque cycle. Ce traitement expose aux risques des fortes corticothérapies, notamment infectieux, qui sont particulièrement importants dans le contexte d'IR [169].

#### b. Alkylants

Il existe peu de données sur la pharmacocinétique du melphalan, qui apparaît dépendante de la fonction rénale, avec une grande variabilité interindividuelle. Dans une étude suédoise, il est recommandé de diminuer de 25 % la posologie de melphalan chez les patients insuffisants rénaux ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min). En effet, le melphalan donné à une posologie classique de 0,25 mg/kg par jour de j1 à j4 chez les patients insuffisants rénaux ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min) est responsable d'un taux de toxicité hématologique grade 3-4 significativement supérieur à celui de la population normo rénale, nécessitant une diminution de la posologie de 20 % à la cure suivante. Les taux de réponse hématologique sont cependant comparables

entre les sujets normo rénaux et insuffisants rénaux [170]. En revanche, les recommandations britanniques de 2001 contre-indiquent l'usage de melphalan pour les patients avec IR moins de 30 mL/min et préconisent une diminution de posologie de 50 % dès la première cure si la clairance est inférieure à 50 mL/min [171]. Par ailleurs, chez les patients avec MM et IR, l'association MP ne permet l'amélioration de la fonction rénale que dans 26 à 58 % des cas, dans un délai inférieur à trois mois. Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentés par le niveau de créatininémie initial et le débit de protéinurie [172-174].

Le cyclophosphamide est un agent alkylant n'ayant pas de résistance croisée avec le melphalan, dont il constitue une alternative. Il a montré son efficacité dans le traitement des MM réfractaires résistant à MP [175]. Associé au thalidomide et à la Dex, son efficacité est équivalente par voie veineuse ou orale mais avec une toxicité hématologique sévère plus fréquente après administration par voie veineuse [176, 177]. Au total, si les agents alkylants sont utilisables chez le patient insuffisant rénal, il apparaît préférable de prescrire le cyclophosphamide du fait d'une pharmacocinétique moins dépendante de la fonction rénale.

### c. Thalidomide

Dans une série de 20 patients avec MM et IR recevant du thalidomide associé ou non à la Dex, la survenue des effets secondaires, essentiellement somnolence et constipation, était comparable quelle que soit la fonction rénale. Cependant, une toxicité de grade supérieure ou égale à 2 est survenue chez 50 % des patients recevant une dose de thalidomide de 400 mg/j. Une amélioration significative de la fonction rénale est survenue chez 12 patients, parmi lesquels neuf avaient une RP et les autres, une maladie stable. Le taux de réponse hématologique au moins partielle (RP) était de 45 % [178]. Dans l'étude de Kastiris et al. Précédemment citée [168],

une réponse hématologique (RP) était obtenue chez 64 % des patients avec IR traités par Dex et thalidomide et/ou bortezomib contre 46 % de ceux traités par Dex associée au melphalan ou vincristine et à l'adriamycine. Le taux de réponse rénale (80 % et 69 % des cas, respectivement) n'était pas significativement différent, mais le délai médian d'amélioration de la créatininémie chez les patients traités par Dex + thalidomide et/ou bortezomib était significativement plus court (0,8 mois versus deux mois). Le traitement par thalidomide apparaît donc comme efficace et sûr chez les patients avec un MM compliqué d'IR, sous réserve de ne pas dépasser la posologie de 200 mg/j.

#### Thalidomide

- Posologie : 100 à 200 mg/j j1 à j28
- Ne pas dépasser 200 mg/j
- Surveillance de la kaliémie

#### d. Lenalidomide

Le lenalidomide est un analogue de la thalidomide, éliminé par le rein sous forme inchangé. Quatre-vingt-quatre pour cent de la dose administrée est retrouvée dans les urines des sujets à fonction rénale normale et la clairance rénale du lenalidomide représente 80 % de la clairance totale de la molécule. Les effets secondaires du médicament, notamment hématologiques, sont étroitement corrélés à la fonction rénale, justifiant l'adaptation des doses en fonction du degré d'IR. Il existe peu de données dans la littérature sur la tolérance et l'efficacité du lenalidomide chez les patients insuffisants rénaux. Dans une série rétrospective de 353 patients traités par lenalidomide pour un MM en rechute ou réfractaire, les malades ont été répartis en trois groupes selon leur fonction rénale (Clcr 30 mL/min entre 60 mL/min - Clcr  $\geq$  60 mL/min - Clcr < 30 mL/min). Aucune différence

significative en termes de réponse hématologique et de survie sans rechute n'a été observée dans les trois groupes. En revanche, les patients avec IR sévère présentaient de façon plus fréquente une thrombopénie nécessitant une diminution de la posologie ou une interruption du traitement, et la survie globale dans ce groupe était significativement réduite par rapport aux malades avec une Clcr supérieure ou égale à 30 mL/min. Une amélioration de la fonction rénale a été observée chez 68 % des 174 patients avec une Clcr inférieure à 60 mL/min [142].

Posologie des nouvelles molécules utilisables chez l'insuffisant rénal.

- Lenalidomide
- Si Clcr > 50 mL/min : 25 mg/j de j1 à j21
- Si 30 mL/min ≤ Clcr < 50 mL/min : 10 mg/j de j1 à j21
- Si Clcr < 30 mL/min : 15 mg/48 h de j1 à j21
- Dialyse : 5 mg/j de j1 à j21 (après la séance les jours de dialyse)
- Clcr : clairance de la créatinine.

#### e. Bortezomib

Le bortezomib est un inhibiteur du protéasome dont l'action est complexe, La pharmacocinétique du bortezomib est indépendante de la fonction rénale : il n'y a donc pas d'adaptation de dose nécessaire en situation d'IR. Chez les patients dialysés, il est recommandé d'administrer le bortezomib après la séance de dialyse. L'efficacité et la tolérance du bortezomib en situation d'IR a été établie d'après les données des essais de phase II SUMMIT/CREST ayant inclus des patients avec un myélome en rechute [179]. Le taux de réponse hématologique était de 45 %, 33 % et 25 % chez les patients avec une Clcr supérieure à 80 mL/min, supérieure à 50 mL/min et inférieure à 50 mL/min, respectivement. Chez dix patients avec une Clcr inférieure à 30 mL/min, une réponse hématologique était obtenue dans trois cas.

Dans l'étude APEX [169], comparant le bortezomib à la Dex, le taux de réponse hématologique, la survie sans progression et la survie globale des patients traités par bortezomib avec une clairance inférieure à 50 mL/min ou supérieure à 50 mL/min (36 et 47 %, respectivement) étaient équivalents, avec un délai de réponse similaire (0,7 et 1,6 mois respectivement).

#### Bortezomib

- Posologie: 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV. j1, j4, j8, j11
- Pas d'adaptation de posologie ; à administrer après la séance de dialyse

L'association bortezomib-Dex apparaît actuellement comme la chimiothérapie de référence en première intention pour le traitement du myélome compliqué d'IR. L'effet anti-inflammatoire puissant, lié à- l'inhibition de la voie NF-kb par le bortezomib, contribue probablement à l'efficacité de cette combinaison. La place de l'association bortezomib-Dex par rapport aux autres nouvelles molécules reste cependant à définir.

#### f. Épuration extra-rénale des CLL circulantes préformées :

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée. Des études ont démontré que la membrane Gambro HCO1100 permet de réduire la concentration des CLL plasmatiques de 35 à 70% en six heures. Une étude pilote a été menée par Hutchison sur 17 patients ayant une tubulopathie myélomateuse

prouvée histologiquement. Ces patients, traités par chimiothérapie et dialysés avec la membrane HCO1100, ont été comparés à des patients témoins appariés traités par dialyse conventionnelle. [180]

Le taux de récupération rénale (arrêt de la dialyse) était plus important dans le groupe traité (12 patients – 71%) que dans le groupe témoin (deux patients – 12 %). Deux autres études de petite taille ont trouvé des résultats similaires avec plus de 50% de patients sevrés de la dialyse contre 20 à 40% avec les membranes habituelles. L'étude randomisée European Trial of Free Light Chain Removal Nephropathy (EuLITE) a débuté au mois de mai 2008, en Angleterre et en Allemagne, et une étude randomisée française doit débiter prochainement pour confirmer ces résultats. [144], [181]

#### g. Place des traitements intensifs.

L'amélioration de la fonction rénale permet d'envisager, chez le sujet jeune, l'utilisation d'un traitement intensif, avec quelques cures d'une chimiothérapie « classique », puis une étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par facteur de croissance avec ou sans chimiothérapie, et, enfin, le traitement intensif proprement dit ,utilisant le plus souvent une forte dose de melphalan suivie de la réinjection des cellules souches périphériques (CSP). Les études randomisées ayant établi la supériorité des traitements intensifs sur les chimiothérapies classiques ont exclu les malades ayant une insuffisance rénale persistante avérée. La faisabilité des traitements intensifs avec autogreffe est cependant bien démontrée en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les hémodialysés, mais au prix d'une morbidité et d'une mortalité accrues. Le bénéfice/risque de l'autogreffe reste donc incertain et la place d'un traitement intensif en situation d'insuffisance rénale persistante avérée n'est pas établie. [151], [182–184]

## 8. Profil évolutif et pronostic des patients myélomateux avec atteinte rénale

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à diminuer l'espérance de vie. La persistance d'une insuffisance rénale chronique et la réponse à la chimiothérapie sont les deux facteurs pronostiques essentiels. Pour ce qui est du pronostic rénal, une amélioration significative de la fonction rénale est observée dans 50 % des cas environ. Elle peut être lente, retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention d'une réponse hématologique avec le traitement (appréciée au mieux par la réduction de la concentration sérique des chaînes légères libres), et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale. En comparant notre série à une étude similaire (Dimopoulous, Blade), nous avons noté une meilleure réponse rénale avec une rémission totale chez 21.8 % versus 50 %, une rémission partielle de 36.5% versus 40%.[116], [172]

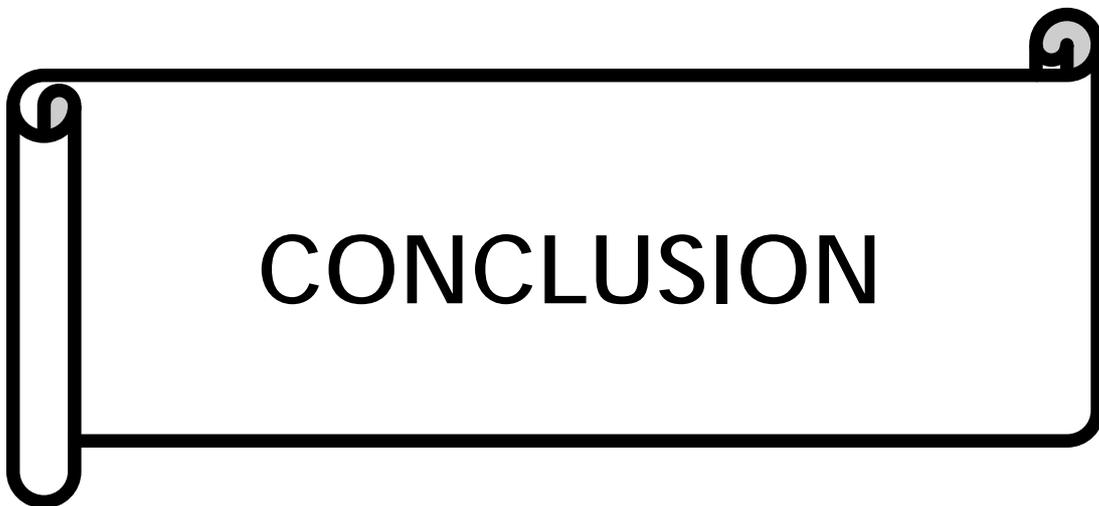
## 9. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale :

Plusieurs études ont démontré que les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentés par le niveau de créatininémie initial et le débit de protéinurie.[172-174]

Récemment, Roussou et al. ont étudié de façon rétrospective la réponse rénale sur une série de 96 patients atteints de myélome compliqué d'IR (Clcr inférieure à 50 mL/min), naïfs de tout traitement. Les patients ont été repartis en trois groupes selon le traitement initial comportant soit une chimiothérapie conventionnelle à base de Dex (32 patients), soit par IMiD (lenalidomide ou thalidomide) plus Dex, avec ou

sans alkylant (47 patients), ou bortezomib et Dex (17 patients). L'amélioration de la fonction rénale a été significativement plus fréquente chez les patients traités par les nouvelles molécules (79 %, 94 % et 47 % pour les groupes ayant reçu un traitement à base d'IMiD, de bortezomib ou une chimiothérapie conventionnelle, respectivement). Le délai d'obtention de la réponse rénale était plus court, obtenu beaucoup plus rapidement avec le bortezomib (médiane de 0,7 mois dans le groupe bortezomib contre 1,8 et 1,6 mois pour les groupes chimiothérapie conventionnelle et IMiD, respectivement). Le traitement par bortezomib et une Clcr supérieure à 30 mL/min étaient associés à une probabilité plus élevée de réponse rénale et à la rapidité de sa survenue [82].

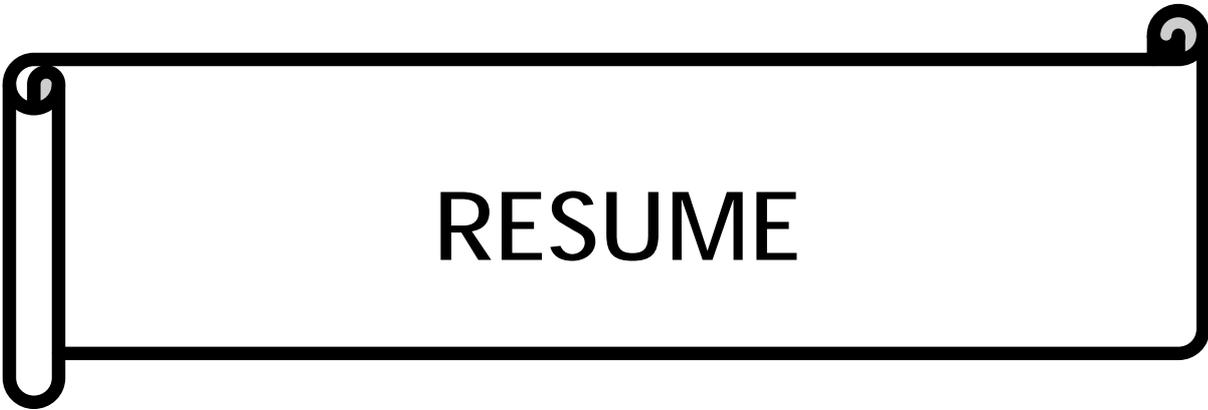
Dans notre étude, la présence d'une insuffisance rénale à l'admission avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatique ainsi que la présence d'une masse tumorale élevée qui correspond au stade 3 de Salmon et Durie étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale.



Le myélome multiple est une affection sévère et incurable, l'atteinte rénale complique la prise en charge et aggrave le pronostic. De cette étude, on peut déduire que le myélome multiple dans notre centre touche des sujets plus jeunes par rapport à la littérature avec une prédominance masculine. La présentation clinique et paraclinique de nos patients est superposable à celle de la littérature.

Sur le plan thérapeutique, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de l'atteinte rénale. Une réponse rénale favorable est obtenue dans 58% des cas dont 21% ont eu une rémission complète. Alors que l'évolution de la maladie myélomateuse été marquée par une rémission complète et /ou une très bonne réponse partielle chez 21% et la maladie a été progressive dans 40% des cas .

Les facteurs de mortalité sont dominés par l'altération de l'état général et de l'hypoalbuminémie.



**RESUME**

## Résumé

### Introduction :

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne monoclonale. Il représente 10% des hémopathies malignes. 50% des patients présentent une atteinte rénale. Le pronostic de ces patients semble sombre, malgré tous les progrès thérapeutiques. L'objectif de cette étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs des atteintes rénales au cours du MM, identifier les facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale au cours du MM et de ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution et de mortalité des patients atteints de MM avec atteinte rénale.

### Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective s'étendant sur une période de cinq ans allant du janvier 2010 à décembre 2015, incluant tous les patients ayant un MM avec atteinte rénale, pris en charge au service de néphrologie de CHU HASSAN II de Fès.

### Résultats :

Nous avons collecté 95 cas de MM avec atteintes rénale, l'âge moyen est 59,8 ans avec des extrêmes allant de 27 à 98 ans, avec une prédominance masculine de 51,6%. Le délai moyen de consultation était de  $17 \pm 21$  semaines. Chez 76,8% des patients l'atteinte rénale était inaugurale. Les manifestations cliniques sont dominées par l'altération de l'état général (AEG), les douleurs osseuses, le syndrome anémique, le syndrome infectieux (53,7%) et la déshydratation (49,5%). 78,9% des cas présentaient une IRC, dont 50,7% ont évolué vers le stade terminal. 46,3% des

patients ont nécessité l'hémodialyse et 20,6% ont récupéré une fonction rénale normale.

La biopsie rénale était réalisée chez 26 patients, on a retenu une tubulopathie myélomateuse chez 70,5% des cas, et l'amylose chez 14,7% des patients.

la réponse rénale était favorable chez 54 patients soit 57,4% des cas dont 21,3% ont eu une réponse rénale complète.

Sur un suivi moyen de 16,8 mois, la médiane de survie globale était de 8 mois. Les causes de décès étaient majoritairement des complications infectieuses ou la progression de la maladie. Les facteurs de risque de mortalité étaient surtout, l'AEG et l'hypoalbuminémie. Les facteurs protecteurs étaient dominés par la diurèse conservée et la corticothérapie.

#### conclusion:

Ces données confirment le pronostic sombre des patients porteurs de myélome avec atteinte rénale. L'évaluation de la réponse rénale est d'un intérêt particulier chez les patients atteints de myélome, et les facteurs associés à la récupération rénale devraient être étudiée d'avantage

## Abstract

### Introduction:

Multiple myeloma is a blood disease characterized by malignant monoclonal plasma cell proliferation. It represents 10% of hematologic malignancies. Renal involvement occurs 50% of patients. Despite the advances in treatment, this population still has poor outcomes. The purpose of this study was to describe the epidemiological, clinical, biological, histological, treatment and outcome of kidney injury in the MM, identify predictors of poor renal response in the MM and highlight the risk factors poor outcome and mortality of patients with MM with renal impairment

### Methods:

We performed a retrospective study over a period of five years from January 2010 to December 2015 , about patients supported at Nephrology departement In University Hospital HASSAN II FEZ for kidney injury associated with MM,

### Results:

We included 95 cases of MM with renal impairment, the mean age was 59.8 years, with a range from 34 to 98 years with a male predominance of 51,6%.

The mean time to consultation was  $17 \pm 21$  weeks. Renal involvement was inaugural in 76.8%. The most common clinical features were: impaired general condition (81%), bone pain (76.8%), anemia (75.8%), infection (53.7%), dehydration (49.5%), and oligoanuria (14.8%).

78.9% of cases had a chronic renal failure, including 50.7% progressed to stage terminal. 46,3% of patients required hemodialysis and 20.6% have recovered normal renal function.

Renal biopsy was performed in 26 patients. We found myeloma cast nephropathy in 70.5%, and amyloidosis in 14.7% of cases.

54 (57.4%) of cases showed renal response whose 20 (21.3%) had major renal response.

On a mean follow-up of 16.8 months, the survival percent was 20.4% and the median overall survival was 8 months. Infections and progression of the disease were the major causes of death. The mortality risk factors were: impaired general and hypoalbuminemia. Protective factors were: the preserved diuresis and high dose dexamethasone

### Conclusions:

These data confirm the somber prognosis of myeloma patients with kidney disease. Assessment of renal response is of particular interest in myeloma patients and factors associated with renal recovery should be investigated further.

مطبقمقدمة :

النقوالم متعدد هو احد امراض لخطخ بيثا لتي تتميزتكاثر الصوريلتخ بيثا بيمثل 10% من لأور ام لدموية. الإحصاءة لك لوية تدبثعدد 50% من امرضى . رغمة قلم علاجاتا تظن بوا ات سيئة ه ذاهل فئة من امرضى .

الأهم نفل :

هدفها ناطر اسة :

- صفلمعطياتا لوبائية السرورية ليو لوجية لنسجية العلاج وذاتج العزل لك لوي فلي لمي لوما .
- تحديعو امل سولتجا الة لك لى في لنقوالم متعدد .
- تطيلعو امل سوء تطول لمي لوما .

المواد و الأساليب :

أجريذابر اسة رجيعق لى مدي فترة خمس سنوات من ذابير 2010 لى ديسمبر 2015 ، عن 95 حالة لإحصاءة لك لى الصدا لمي لوما ، تمتذتا بعدهم بقسم امراض لك لى قلمستشذ فى لجمعي الحسب لثاني فلس .

النتائج :

قمنبا بر اج 95 مريضام متوسط العمول ديهم 59.8 سنة ، بدين من 34 سنة لى 98 سنة كما انلا حظا ل بية ذكريتو نسبة 51,6% .

متوسط وقتلاستشذ لة 17 ± 21 أسبوعا بعدد 76.8% مل لالات الإحصاءة لك لويكانت فتذاحية .

يهيئو لك لى لمظاهو السرورية : ضهللحالة العامة (81%) ، آلام لعظام (76.8%) ، و قوالدم (75.8%) ، آلام لعظام (76.8%) ، العنوى (53.7%) لچ فلف (49.5%) ، شح لبول (14.8%) .

كل 78.9% من الالكل فشلال لك لوي المزن ، بما في ذلك 50.7% من هم في المرحالة ذبه ائية . 46.3% من امرضى لى جوا الى غسيل لك لى و 20.6% فستوظ اقلكلال لى ديهم .

لجمرا خزعة لك لى لادى 26 مريضام اعتلال لك لى بخلايا المير لوما كل بعدد 78.9% من لالات العنشوانى ال كل عدد 14.7% مل لالات .

لدى 54 (57.4%) الما لظ بولستجا الة لك لى و 20 (21.3%) نهم دي لهمبتجا بة ك لية .

على متوسطمذابة 16.8 شبراكل متوسطا بقا لاجمالي ه هير و كانت اسدابلو فالغقالبا بسابلتغ فذات ل تطور العن .

عوامل الخطر المرتبطة بظهور ضفلة حادة لعمامة ونقص الألبومين .  
وفيما هو يتعلق بالوقاية من حدوث المرض فسيتم إجراء بحث ديكسامين مع إزالة الألية

### الخلاصة :

تؤكد الأبحاث الحديثة أن السمية المرضية للميلوما لا تقتصر على المرضى من أصل أوروبي .  
تعتبر هذه الدراسة ذات أهمية ويجب تقييمها في ضوء النتائج التي توصل إليها من قبلنا في دراسة الألية.

Annexe 1 :Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom :.....

Sexe :  M  F

Age :.....

IP :.....

N° de dossier :.....

Profession :.....

Statut matrimonial :.....

Origine :.....

Mutualiste :  non  oui ,type :

ATCD: suivie pour pathologie : non oui

HTA

Diabète

MM connu

Autres

Habitudes toxiques :

Tabagisme actif/ passif

Cannabisme

Alcoolisme

Prise d'AINS

Prise de plantes

ATCD familiaux :

.....

Admission au service via:     urgence                    consultation                     référé

Motif d'hospitalisation :

.....

La symptomatologie initiale :

Début remonte à.....

Signes fonctionnels : .....

.....

.....

Evolution.....

.....

.....

Examen clinique:

signes généraux:

Etat général : ..... conscience : ..... TA :.....

FC :.....b/mn    FR :.....c /mn                    T° :.....                    Poids :.....kg

Diurèse :.....    OMI:.....                    BU: P    H    pH

manifestations osseuses :

douleurs osseuses, siège    axial                    périphérique                    diffuse

Fracture pathologique

Tuméfactions osseuses, siège

manifestations hématologiques:

Sd anémique                    Sd hémorragique

Sd infectieux siège :     urinaire                    pulmonaire                    sepsis                    KT

Sd gg                    SPMG                    HPMG

Sx d'hyperviscosité :

manifestations neurologiques :

Sciatalgies, Cruralgies

Compression médullaire, siège :

Neuropathies périphériques

Signes méningés

Paralysie des nerfs crâniens

Sx cliniques de l'hypercalcémie :  Tr digestifs  Polyurie-polydipsie

Sx thromboemboliques :  TVP  EP  AVC

Sx d'amylose :  sd œdémateux  Macroglossie  Insuffisance cardiaque

Sd du canal carpien  Neuropathie périphérique

Paraclinique

Paramètres Biologique

NFS : HB... VGM..... CCMH... Ht.....

GB..... PNN... lymphocytes.....PLQ .....

VS : ..... CRP : .....

Fonction rénale :

urée :..... Créatinémie :..... Clairance de la créatinine (MDRD): .....

Calcémie:..... phosphorémie:..... acide urique: .....

Protidémie : ..... Albuminémie: .....

Autres :

GOT: ..... GPT: ..... GGT: ..... PAL :... BT : ..... BD :.....

Chol T..... c-HDL: ..... c-LDL :..... TG: .....

Na: ..... K: ..... RA: .....

Béta 2 microglobuline: .....

LDH : .....

PU de 24h :

Protéinurie de BENGE JONES :

ECBU:

Sérologies:

EPP sanguine : albumine = ...  $\alpha 1$  = ...  $\alpha 2$  = ...  $\beta 1$  = ...  $\beta 2$  = ...  $\gamma$  =  
 .....  
 ...

IEPP sanguine:  Ig G  Ig A  Ig M  Ig D  CL  $\kappa$   CL  $\lambda$

Dosage pondéral des Ig : IgA = ..... Ig G=..... IgM= ..... IgD=.....

dosage des chaines légères : Kappa : ..... Lambda : ..... Rapport k/I .....

immunoélectrophorèse des protéines urinaires:

Paramètres anatomopathologiques :

Myélogramme : Infiltration plasmocytaire

Normale  <10%  10-30%  30-60%  >60%

BOM :

.....

Biopsie des lacunes osseuses :

.....

Biopsie du processus tumorale :

.....

PBR :

.....

Radiologie:

- Rx de crâne :.....
- Rx rachis :.....
- Rx de bassin : .....
- Rx des os longs .....
- TDM du rachis :.....
- IRM médullaire :.....
- Rx thoracique :.....

Type de lésion :  Déminéralisation diffuse

- Tassements
- Compressions médullaires
- Ostéolyses, Siège :
- Ostéocondensation, Siège:
- Fractures, Siège :
- Plasmocytome osseux, Siège :

Critères diagnostic :

critères majeurs :.....  
 .....

Critères mineurs :.....  
 .....

Classification pronostique de DURIE et SALMON :  I  II  III

Classification ISS :  1  2  3

Critères d'activité :

IR                     Hypercalcémie                     Anémie                     lésions lytiques

Nombre :

Atteinte rénale :

Insuffisance rénale : non                    oui

IRA : non                    oui,type :fonctionnelle/organique

IRC : non                    oui ,stade :

Amylose : non                    oui

Tubulopathie myelomateuse : non                    oui

Autres :.....

Traitement:

Traitements anti tumoraux :

Chimiothérapie : 1ère ligne :

Alexanian     VAD                    CDT     VD                    MPT                     MDT     Autres

Chimiothérapie 2ème ligne :

CMVD                     CDT                     VDT                     Autres

Autogreffe :

Traitement d'entretien

Thalidomide     bortézomib                     lénalidomide                     Autres

traitements syptomatiques :

Biphosphonates                     molecule                    dose

transfusion

Erythropoïétine de synthèse

Correction des troubles métaboliques

- calcitonine
- vénofer
- Hémodialyse
- ttt chirurgical
- ATB
- antalgique
- Abstention thérapeutique

Evolution

Evolution sous traitement

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Réponse complète stricte     | <input type="checkbox"/> Réponse complète      |
| <input type="checkbox"/> Très bonne réponse partielle | <input type="checkbox"/> Réponse partielle     |
| <input type="checkbox"/> Maladie stable               | <input type="checkbox"/> Maladie progressive : |
| <input type="checkbox"/> Rechute                      | <input type="checkbox"/> Réfractaire           |

Evolution au long cours :

- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> toujours suivi | <input type="checkbox"/> perdu de vue |
| <input type="checkbox"/> Décédé         | Cause de décès :.....                 |

## Annexe 2 : : Critères diagnostiques du MM selon le SWOG

## Critères majeurs :

I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire

II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %

III - Composant monoclonal :

Supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG

Supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA

Supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne

Lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

## Critères mineurs :

a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %

b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III

c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)

d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

Annexe 3 : Schémas des protocoles de chimiothérapie cités dans notre travail.

I- Le protocole VAD :

Molécule	Posologie	Nbre de jours
Vincristine	0,4mg/ j	J1 à J4
Adriamycine	9mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J4
Déxaméthasone	40 mg/j	J1 à J4

II- Le protocole Vel-Dex :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Velcade	IV	1,3mg/m <sup>2</sup> /j	J1, J4, J8, J11
Dexaméthasone	PO	40 mg/j	J1à J4

III- Le protocole CDT :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Cyclophosphamide	IV	300mg/m <sup>2</sup>	J1à J15
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J1à J4 J1à J11
Thalidomide	PO	200mg /j	En continu

IV- Le protocole MP :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Melphalan	PO	9mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J4
Prédnisone	PO	60mg/m <sup>2</sup> /j	J1à J4

## V- Le protocole MPT :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Melphalan	PO	9mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J4
Prédnisone	PO	2mg/Kg/j	J1 à J4
Thalidomide	PO	100mg/j	En continu

## VI- Le protocole VTD :

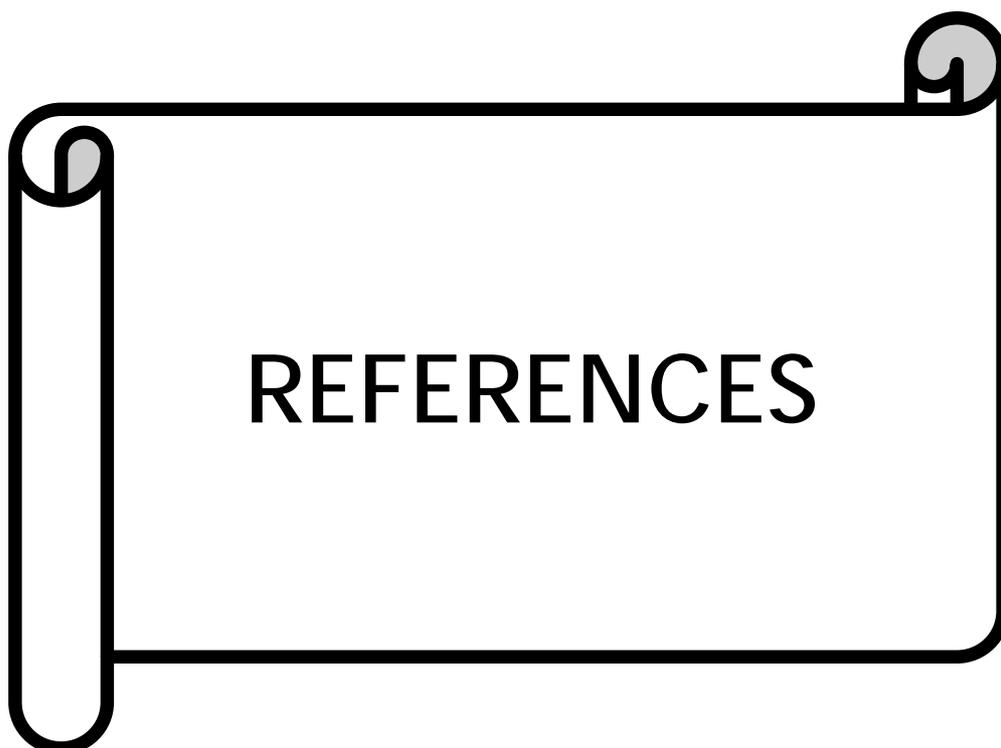
Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Velcade	IV	1,3mg/m <sup>2</sup> /J	J1, J4, J8, J11
Thalidomide	PO	200mg /j	En continu
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J1 à J4 J1 à J11

## VII- Le protocole VMCP :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Velcade	IV	1,3mg/m <sup>2</sup> /j	J1, 4, 8, 11,21, 25, 29, 32
Melphalan	PO	9mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J4
Cycophosphamide	PO	100mg/m <sup>2</sup> /J	J1 à J4
Prédnisone	PO	60mg/m <sup>2</sup> /j	J1 à J4

## VIII- Le protocole RD :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Dexaméthasone	PO	40mg//j	J1-J2, J4-J5, J8-J9, J11-J12
Revlimid	PO	10mg/j	J1 à J14



- [1] D. Smith et K. Yong, « Multiple myeloma », *BMJ*, vol. 346, no jun26 2, p. f3863-f3863, juin 2013.
- [2] C. A. Hutchison, P. Cockwell, S. Reid, K. Chandler, G. P. Mead, J. Harrison, J. Hattersley, N. D. Evans, M. J. Chappell, M. Cook, et others, « Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no 3, p. 886–895, 2007.
- [3] G.-R. Burmester et P. Antonio, « Atlas de poche d'immunologie », *Médecine-Sci. Flammarion*, vol. 321, 2005.
- [4] P. Letonturier, *Immunologie générale*. 8ème édition Masson, 2007.
- [5] J. Brostoff, D. ROITT, I. M. ROTH, et D. B. I. Roitt, *Inmunología*. Elsevier, 2007.
- [6] R. A. Kyle, « Multiple myeloma: an odyssey of discovery », *Br. J. Haematol.*, vol. 111, no 4, p. 1035–1044, 2000.
- [7] C. E. DeSantis, C. C. Lin, A. B. Mariotto, R. L. Siegel, K. D. Stein, J. L. Kramer, R. Alteri, A. S. Robbins, et A. Jemal, « Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 64, no 4, p. 252–271, 2014.
- [8] S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot, « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, vol. 2003, no 1, p. 248–278, 2003.
- [9] J. Feuillard et M. Raphaël, « Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques », *Hématologie*, vol. 6, no 5, p. 345–59, 2000.
- [10] G. Jago, N. Robillard, D. Puthier, M. Amiot, F. Accard, D. Pineau, J.-L. Harousseau, R. Bataille, et C. Pellat-Deceunynck, « Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells », *Blood*, vol. 94, no 2, p. 701–712, 1999.

- [11] M. Hallek, P. L. Bergsagel, et K. C. Anderson, « Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process », *Blood*, vol. 91, no 1, p. 3, janv. 1998.
- [12] H. Avet-Loiseau, T. Facon, B. Grosbois, F. Magrangeas, M.-J. Rapp, J.-L. Harousseau, S. Minvielle, et R. Bataille, « Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation », *Blood*, vol. 99, no 6, p. 2185–2191, 2002.
- [13] P. L. Bergsagel, M. Chesi, E. Nardini, L. A. Brents, S. L. Kirby, et W. M. Kuehl, « Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 93, no 24, p. 13931–13936, 1996.
- [14] J. Kuipers, J. W. Vaandrager, D. O. Weghuis, P. L. Pearson, J. Scheres, H. M. Lokhorst, H. Clevers, et B. J. Bast, « Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32.3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 109, no 2, p. 99–107, 1999.
- [15] J. Corre, E. Labat, N. Espagnol, B. Hébraud, H. Avet-Loiseau, M. Roussel, A. Huynh, M. Gadelorge, P. Cordelier, B. Klein, et others, « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », *Cancer Res.*, vol. 72, no 6, p. 1395–1406, 2012.
- [16] B. Bruno, L. Giaccone, M. Rotta, K. Anderson, et M. Boccadoro, « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1729–1738, 2005.

- [17] J.-L. Harousseau et P. Moreau, « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no 25, p. 2645–2654, 2009.
- [18] K. Sfiridaki, C. A. Pappa, G. Tsirakis, P. Kanellou, M. Kaparou, M. Stratinaki, G. Sakellaris, G. Kontakis, et M. G. Alexandrakis, « Angiogenesis-related cytokines, RANKL, and osteoprotegerin in multiple myeloma patients in relation to clinical features and response to treatment », *Mediators Inflamm.*, vol. 2011, 2011.
- [19] D Bouscary, C Roux, P Ravaud, « Myélome multiple: manifestations cliniques », *Encycl Méd Chir.*, 2003.
- [20] R. M. Hargreaves, J. R. Lea, H. Griffiths, J. A. Faux, J. M. Holt, C. Reid, C. Bunch, M. Lee, et H. M. Chapel, « Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 48, no 3, p. 260–266, 1995.
- [21] F. Paradisi, G. Corti, et R. Cinelli, « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 15, no 2, p. 373–384, 2001.
- [22] A. Vital, « Paraproteinemic neuropathies », *Brain Pathol.*, vol. 11, no 4, p. 399–407, 2001.
- [23] S. Manier et X. Leleu, « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125-136, juin 2011.
- [24] A. De Gramont, B. Grosbois, J. L. Michaux, A. M. Peny, J. P. Pollet, N. Smadja, M. Krulik, J. Debray, J. F. Bernard, et M. Monconduit, « Myélome à IgM: 6 observations et revue de la littérature », *Rev. Médecine Interne*, vol. 11, no 1, p. 13–18, 1990.

- [25] F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, et F. Dammacco, « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood*, vol. 99, no 4, p. 1305–1313, 2002.
- [26] B. Klein et R. Bataille, « Interleukin-6 et myélome multiple chez l’homme », 1991.
- [27] J. BEAUDREUIL, M. COHEN-SOLAL, M.-X. DORE, M.-C. DE VERNEJOU, T. BARDIN, N. CELTON, V. GIRAUDEAUX, et D. KUNTZ, « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.*, vol. 63, no 7-8, p. 589–590, 1996.
- [28] S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M.-V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, et others, « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », *Lancet Oncol.*, vol. 15, no 12, p. e538–e548, 2014.
- [29] B. G. Durie et S. E. Salmon, « A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting », *Cancer*, vol. 36, no 3, p. 842–854, 1975.
- [30] P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, R. A. Kyle, et others, « International staging system for multiple myeloma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no 15, p. 3412–3420, 2005.
- [31] H. Avet-Loiseau, « Role of genetics in prognostication in myeloma », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 20, no 4, p. 625–635, 2007.

- [32] R. Fonseca, B. Barlogie, R. Bataille, C. Bastard, P. L. Bergsagel, M. Chesi, F. E. Davies, J. Drach, P. R. Greipp, I. R. Kirsch, et others, « Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma A Workshop Report », *Cancer Res.*, vol. 64, no 4, p. 1546–1558, 2004.
- [33] S. Wulleme, N. Robillard, L. Lode, F. Magrangeas, H. Beris, J. L. Harousseau, J. Proffitt, S. Minvielle, et H. Avet-Loiseau, « Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 19, no 2, p. 275–278, 2005.
- [34] A. Riccardi, O. Mora, C. Tinelli, D. Valentini, S. Brugnatelli, R. Spanedda, A. De Paoli, L. Barbarano, M. Di Stasi, M. Giordano, et others, « Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study », *Br. J. Cancer*, vol. 82, no 7, p. 1254–1260, 2000.
- [35] S. V. Rajkumar et R. A. Kyle, « Multiple myeloma: diagnosis and treatment », in *Mayo Clinic Proceedings*, 2005, vol. 80, p. 1371–1382.
- [36] B. Durie, « 25 Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777 Clinically Relevant Abstract », 2015.

- [37] M. Cavo, P. Tacchetti, F. Patriarca, M. T. Petrucci, L. Pantani, M. Galli, F. Di Raimondo, C. Crippa, E. Zamagni, A. Palumbo, et others, « Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study », *The Lancet*, vol. 376, no 9758, p. 2075–2085, 2010.
- [38] P. Moreau, T. Facon, M. Attal, C. Doyen, C. Hulin, G. Marit, L. Garderet, M. Tiab, H. Avet-Loiseau, et J. Harousseau, « Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study. », in *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2010, vol. 28, p. 8014.
- [39] P. Moreau, C. Hulin, M. Macro, D. Caillot, C. Chaletteix, M. Roussel, L. Garderet, B. Royer, S. Brechignac, M. Tiab, et others, « Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013-04 Trial », *Blood*, vol. 126, no 23, p. 393–393, 2015.
- [40] S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. S. Callander, R. Fonseca, D. H. Vesole, M. E. Williams, R. Abonour, D. S. Siegel, M. Katz, P. R. Greipp, et others, « Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial », *Lancet Oncol.*, vol. 11, no 1, p. 29–37, 2010.

- [41] M.-V. Mateos, A. Oriol, J. Martínez-López, N. Gutiérrez, A.-I. Teruel, R. de Paz, J. García-Laraña, E. Bengoechea, A. Martín, J. D. Mediavilla, et others, « Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial », *Lancet Oncol.*, vol. 11, no 10, p. 934–941, 2010.
- [42] A. Palumbo, S. V. Rajkumar, J. F. San Miguel, A. Larocca, R. Niesvizky, G. Morgan, O. Landgren, R. Hajek, H. Einsele, K. C. Anderson, et others, « International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no 6, p. 587–600, 2014.
- [43] M. Attal, « Intergroupe Francais du Myelome: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma », *N Engl J Med*, vol. 335, p. 91–97, 1996.
- [44] J. A. Child, G. J. Morgan, F. E. Davies, R. G. Owen, S. E. Bell, K. Hawkins, J. Brown, M. T. Drayson, et P. J. Selby, « High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no 19, p. 1875–1883, 2003.
- [45] J. Blade, D. H. Vesole, et M. Gertz, « Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often », *Blood*, vol. 102, no 10, p. 3469–3477, 2003.
- [46] A. Kumar, T. Loughran, M. Alsina, B. G. Durie, et B. Djulbegovic, « Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies », *Lancet Oncol.*, vol. 4, no 5, p. 293–304, 2003.

- [47] P. Moreau, T. Facon, M. Attal, C. Hulin, M. Michallet, F. Maloisel, J.-J. Sotto, F. Guilhot, G. Marit, C. Doyen, et others, « Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial », *Blood*, vol. 99, no 3, p. 731–735, 2002.
- [48] M. Attal, V. Lauwers-Cances, C. Hulin, T. Facon, D. Caillot, M. Escoffre, B. Arnulf, M. Macro, K. Belhadj, L. Garderet, et others, « Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the intergroupe francophone du myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) », *Blood*, vol. 126, no 23, p. 391–391, 2015.
- [49] J.-P. Fermand, P. Ravaud, S. Chevret, M. Divine, V. Leblond, C. Belanger, M. Macro, E. Pertuiset, F. Dreyfus, X. Mariette, et others, « High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial », *Blood*, vol. 92, no 9, p. 3131–3136, 1998.
- [50] B. Barlogie, R. Kyle, K. Anderson, P. Greipp, H. Lazarus, J. Jacobson, E. Rasmussen, J. Cromer, et J. Crowley, « Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m (2) plus TBI 12 gy Autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: Results of intergroup trial S9321. », in *Blood*, 2003, vol. 102, p. 42A–42A.
- [51] M. Attal, J.-L. Harousseau, S. Leyvraz, C. Doyen, C. Hulin, L. Benboubker, I. Y. Agha, J.-H. Bourhis, L. Garderet, B. Pegourie, et others, « Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma », *Blood*, vol. 108, no 10, p. 3289–3294, 2006.

- [52] A. Spencer, H. M. Prince, A. W. Roberts, I. W. Prosser, K. F. Bradstock, L. Coyle, D. S. Gill, N. Horvath, J. Reynolds, et N. Kennedy, « Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no 11, p. 1788–1793, 2009.
- [53] P. L. McCarthy, K. Owzar, C. C. Hofmeister, D. D. Hurd, H. Hassoun, P. G. Richardson, S. Giralt, E. A. Stadtmauer, D. J. Weisdorf, R. Vij, et others, « Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no 19, p. 1770–1781, 2012.
- [54] S. V. Rajkumar, G. Gahrton, et P. L. Bergsagel, « Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies », *Blood*, vol. 118, no 12, p. 3205–3211, 2011.
- [55] C. FONTAN et Valérie Pottier, « Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse, 2014.
- [56] N. Jourde-Chiche, B. Dussol, et L. Daniel, « Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, no 10, p. 685–696, 2010.
- [57] O. Decaux et A. Karras, « Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, no 12, p. 1080–1083, 2009.
- [58] J.-J. Montseny, D. Kleinknecht, A. Meyrier, P. Vanhille, P. Simon, A. Pruna, et D. Eladari, « Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 13, no 6, p. 1438–1445, 1998.

- [59] S. Pasquali, P. Zucchelli, S. Casanova, L. Cagnoli, R. Confalonieri, C. Pozzi, G. Banfi, A. Lupo, et T. Bertani, « Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. », *Clin. Nephrol.*, vol. 27, no 5, p. 222–228, 1987.
- [60] P. W. Sanders, « Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. », *J. Lab. Clin. Med.*, vol. 124, no 4, p. 484–488, 1994.
- [61] J. A. Vrana, J. D. Gamez, B. J. Madden, J. D. Theis, H. R. Bergen, et A. Dogan, « Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens », *Blood*, vol. 114, no 24, p. 4957–4959, 2009.
- [62] T. Messiaen, S. Deret, B. Mougenot, F. Bridoux, J.-J. Dion, R. Makdassi, F. Meeus, J. Pourrat, G. Touchard, P. Vanhille, et others, « Adult Faconi Syndrome Secondary to Light Chain Gammopathy: Clinicopathologic Heterogeneity and Unusual Features in 11 Patients. », *Medicine (Baltimore)*, vol. 79, no 3, p. 135–154, 2000.
- [63] H. Ludwig et N. Zojer, « Supportive care in multiple myeloma », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 20, no 4, p. 817–835, 2007.
- [64] J. Lopez, O. Dauwalder, P. Joly, I. Dimet, J. Bienvenu, et H. Bernon, « Intérêt et limites des dosages sériques et urinaires des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales », in *Annales de Biologie Clinique*, 2006, vol. 64, p. 287–297.
- [65] J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, et others, « Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no 9, p. 906–917, 2008.

- [66] M. A. Dimopoulos, E. Terpos, A. Chanan-Khan, N. Leung, H. Ludwig, S. Jagannath, R. Niesvizky, S. Giralt, J.-P. Fermand, J. Bladé, et others, « Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no 33, p. 4976–4984, 2010.
- [67] E. Moumas, W. Hanf, E. Desport, J. Abraham, S. Delbès, C. Debiais, L. Lacotte-Thierry, G. Touchard, A. Jaccard, J.-P. Fermand, et others, « [New insights in the treatment of myeloma with renal failure]. », *Nephrol. Ther.*, vol. 7, no 6, p. 457–466, 2011.
- [68] V. Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika, A. Simeonidis, A. Pouli, A. Anagnostopoulos, E. Michali, T. Economopoulos, K. Zervas, et M. A. Dimopoulos on behalf of the Greek Myeloma Study Group, « Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance », *Leuk. Lymphoma*, vol. 48, no 2, p. 337–341, 2007.
- [69] G. A. Herrera, L. Joseph, X. Gu, A. Hough, et B. Barlogie, « Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 128, no 8, p. 875–879, 2004.
- [70] H. C. Rayner, A. P. Haynes, N. Russell, J. Fletcher, et others, « Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988 », *QJM*, vol. 79, no 3, p. 517–525, 1991.
- [71] K. Jordan, I. Proskorovsky, P. Lewis, J. Ishak, K. Payne, N. Lordan, C. Kyriakou, C. D. Williams, S. Peters, et F. E. Davies, « Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study », *Support. Care Cancer*, vol. 22, no 2, p. 417–426, 2014.

- [72] R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2015 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, no 1, p. 5–29, 2015.
- [73] R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo, K. Stein, A. Mariotto, T. Smith, D. Cooper, T. Gansler, C. Lerro, S. Fedewa, et others, « Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 62, no 4, p. 220–241, 2012.
- [74] D. Hurez, « Epidémiologie des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 271–274, 1993.
- [75] D. D. Alexander, P. J. Mink, H.-O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken, et D. Trichopoulos, « Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature », *Int. J. Cancer*, vol. 120, no S12, p. 40–61, 2007.
- [76] Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Myélome multiple Guide - Affection de longue durée 2010.
- [77] J. A. Snowden, S. H. Ahmedzai, J. Ashcroft, S. D'Sa, T. Littlewood, E. Low, H. Lucraft, R. Maclean, S. Feyler, G. Pratt, et others, « Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011 », *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no 1, p. 76–103, 2011.
- [78] F. Medina, C. Segundo, A. Campos-Caro, I. González-García, et J. A. Brieva, « The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression », *Blood*, vol. 99, no 6, p. 2154–2161, 2002.
- [79] G. G. Schwartz, « Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 6, no 1, p. 49–56, 1997.
- [80] A. Jemal, A. Thomas, T. Murray, et M. Thun, « Cancer statistics, 2002 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 52, no 1, p. 23–47, 2002.

- [81] R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, et others, « Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma », in Mayo Clinic Proceedings, 2003, vol. 78, p. 21–33.
- [82] G. ROSEAU, « Myélome multiple asymptomatique. Comment prévoir l'évolution », Presse Méd, vol. 22, no 22, p. 1028, 1993.
- [83] A. Bisagni-Faure, P. RAVAUD, B. AMOR, et C. MENKES, « Myélome du sujet âgé: Etude rétrospective de 17 patients en 10 ans », Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul., vol. 58, no 6, 1991.
- [84] R. Bataille, C. ALEXANDRE, et D. Chappard, « L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme », Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul., vol. 60, no 4, p. 261–265, 1993.
- [85] M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch, R. Wäsch, et M. Engelhardt, « Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal », Clin. Lymphoma Myeloma Leuk., vol. 12, no 1, p. 38–48, 2012.
- [86] E. Terpos, D. Christoulas, E. Kastritis, E. Katodritou, A. Pouli, E. Michalis, I. Papassotiriou, M. A. Dimopoulos, et Greek Myeloma Study Group, « The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC », Eur. J. Haematol., p. n/a-n/a, juill. 2013.

- [87] R. Khan, S. Apewokin, M. Graziutti, S. Yaccoby, J. Epstein, F. van Rhee, A. Rosenthal, S. Waheed, S. Usmani, S. Atrash, et others, « Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 29, no 5, p. 1195–1201, 2015.
- [88] S.-H. Jung, J.-S. Ahn, D.-H. Yang, M.-S. Cho, J.-Y. Kim, S.-Y. Ahn, Y.-K. Kim, H.-J. Kim, et J.-J. Lee, « Oliguria as an early indicator of mortality risk in patients with multiple myeloma and renal impairment », *Blood Res.*, vol. 50, no 3, p. 167–172, 2015.
- [89] N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, et X. He, « Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments », *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, vol. 32, p. 65–68, 2012.
- [90] B. Bahamida, M. Saidani, M. Slimani, C. Toumi, C. Boukhelif, et M. Benabadji, « Myélome multiple et atteinte rénale: étude descriptive à propos de 92 cas », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 11, no 5, p. 432–433, 2015.
- [91] M. Mayara, S. Barbouch, H. Gaied, S. Hajri, H. Hidri, R. Goucha, F. B. Hmida, H. B. Maiz, et A. Khedher, « Atteinte rénale au cours du myélome multiple », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, no 5, p. 366–367, 2012.
- [92] N. Bennani-Guebessi, C. Ahomadegbe, et S. Zamiaty, « Manifestations rénales au cours du myélome », *J. Afr. Cancer African J. Cancer*, vol. 6, no 3, p. 145–149, 2014.
- [93] I.BEN-TEBBA, « Rein et myélome multiple:Prévalence, facteurs de risque et pronostic. », thèse de médecine ,Marrakech, 2013.
- [94] S. Manier et X. Leleu, « Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125–136, 2011.

- [95] O. Lefebvre, « Prise en charge d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le médecin généraliste », 2013.
- [96] M. BOUAOUAD, « Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas colligés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat », 2011.
- [97] C. A. Hutchison, V. Batuman, J. Behrens, F. Bridoux, C. Sirac, A. Dispenzieri, G. A. Herrera, H. Lachmann, et P. W. Sanders, « The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8, no 1, p. 43–51, 2012.
- [98] X. Le Loet, « Myélome multiple. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement », *Rev. Prat.*, vol. 39, no 15, p. 1353–1358, 1989.
- [99] R. A. Kyle, « Multiple myeloma: review of 869 cases. », in *Mayo Clinic Proceedings*, 1975, vol. 50, p. 29–40.
- [100] R. Mrabet, « coll Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992–2003) en Algérie », *Hématologie CHU Oran*.
- [101] A. Bouatay, S. Hizem, Y. B. Youssef, F. Sayari, N. Braham, A. Khélif, et M. Kortas, « Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, no 1, p. 30–35, 2013.
- [102] L. Goldman et P. L. Masson, *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [103] M. Mittelman, « The implications of anemia in multiple myeloma », *Clin. Lymphoma*, vol. 4, p. S23–S29, 2003.
- [104] Ben Abdeladhim A, Aissaoui B. Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale*, juin/juillet 1988;66(6/7) :521–526. -

- [105] M. C. Forrett-Kaminsky, C. Scherer, C. Platini, et F. Boujan, « Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myélome multiple », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 147, no 3, p. 238-239, 1991.
- [106] J. RENIER, C. BREGEON, M. BOASSON, M. AUDRAN, J. EMILE, G. GUY, P. MERCIER, L. PIDHORZ, P. CORNU, et C. DURIER, « Les compressions médullaires du myélome: étude de 10 observations », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 51, no 4, p. 193-196, 1984.
- [107] S. Z. Akı, M. Pamukçuoğlu, Ü. Bağrıaçık, et G. T. Sucak, « Encephalopathy: an unusual neurologic complication of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients with multiple myeloma with renal failure », *Leuk. Lymphoma*, vol. 54, no 4, p. 894-896, avr. 2013.
- [108] L. MajorP, J. Hon, et others, « Zoledronicacid is superiortopamidronateinthetreatmentofhypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials », *J Clin Oncol*, vol. 19, p. 558-567, 2001.
- [109] M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni, S. Gentili, A. Brioni, G. Visani, P. Galieni, M. Brunori, F. Alesiani, M. Catarini, R. Centurioni, A. Samori, N. Blasi, M. Ferranti, P. Fraticelli, A. Mele, R. Rizzi, F. Larocca, et P. Leoni, « Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide », *Leuk. Lymphoma*, vol. 52, no 5, p. 776-785, mai 2011.
- [110] K. G. Koffi, I. Sanogo, D. Trazo, A. H. Toure, A. Tolo, K. N'guessan, N. C. Danho, N. Kouakou, et A. Sangare, « Caractéristiques du myélome multiple du noir africain: expérience de la Côte d'Ivoire », *Médecine D'Afrique Noire*, vol. 47, p. 430-35, 2000.

- [111] G. Dumas, S. Merceron, L. Zafrani, E. Canet, V. Lemiale, A. Kouatchet, et E. Azoulay, « Syndrome d'hyperviscosité plasmatique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 36, no 9, p. 588-595, sept. 2015.
- [112] E. Suyanı, G. T. Sucak, Y. Erten, M. K. Çakar, G. Ulusal, M. Yağcı, et R. Haznedar, « Evaluation of multiple myeloma patients presenting with renal failure in a university hospital in the year 2010 », *Ren. Fail.*, vol. 34, no 2, p. 257-262, 2012.
- [113] S. Rota, B. Mougnot, B. Baudouin, M. De Meyer-Brasseur, V. Lemaitre, C. Michel, F. Mignon, E. Rondeau, P. Vanhille, P. Verroust, et others, « Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. », *Medicine (Baltimore)*, vol. 66, no 2, p. 126-137, 1987.
- [114] L. Madalena, M. L. Facio, M. Angerosa, M. Pandolfo, P. Bresciani, M. Alejandre, M. Pizzolato, et J. E. Toblli, « Urinary excretion of low molecular weight proteins in patients with pure monoclonal light chain proteinuria », *J. Nephrol.*, vol. 20, no 6, p. 683, 2007.
- [115] N. Nakhoul et V. Batuman, « Role of proximal tubules in the pathogenesis of kidney disease », 2011.
- [116] J. Bladé, P. Fernández-Llama, F. Bosch, J. Montoliu, X. M. Lens, S. Montoto, A. Cases, A. Darnell, C. Rozman, et E. Montserrat, « Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution », *Arch. Intern. Med.*, vol. 158, no 17, p. 1889-1893, 1998.
- [117] A. Solomon, B. Frangione, et E. C. Franklin, « Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). », *J. Clin. Invest.*, vol. 70, no 2, p. 453, 1982.

- [118] G. A. Herrera, J. Teng, et E. A. Turbat-Herrera, « Renal amyloidosis: current views on pathogenesis and impact on diagnosis », 2011.
- [119] A. Niang, M. Fatihi, A. Bennis, S. Squalli, K. Hachim, K. Zahiri, M. Benghanem, C. Ghafel, B. Ramdani, et D. Zaid, « Amylose cardiaque et rénale révélant un myélome multiple », *Sem. Hôp. Paris*, vol. 75, no 29-30, p. 1123–1125, 1999.
- [120] C. Cohen, V. Javaugue, F. Joly, B. Arnulf, J.-P. Femand, A. Jaccard, C. Sirac, B. Knebelmann, F. Bridoux, et G. Touchard, « Maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall : du diagnostic au traitement », *Néphrologie Thérapeutique*.
- [121] A. B. Fogo, A. H. Cohen, R. B. Colvin, J. C. Jennette, et C. E. Alpers, « Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease », in *Fundamentals of Renal Pathology*, Springer, 2014, p. 179–183.
- [122] J. N. Buxbaum, J. V. Chuba, G. C. Hellman, A. Solomon, et G. R. Gallo, « Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis: clinical features, immunopathology, and molecular analysis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 112, no 6, p. 455–464, 1990.
- [123] A. Misra, J. Mishra, J. Chandramohan, A. Sharma, V. Raina, R. Kumar, S. Soni, et A. Chopra, « Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma », *Indian J. Hematol. Blood Transfus. Off. J. Indian Soc. Hematol. Blood Transfus.*, vol. 32, no 1, p. 10-17, mars 2016.
- [124] J.-L. Harousseau, M. Attal, et H. Avet-Loiseau, « The role of complete response in multiple myeloma », *Blood*, vol. 114, no 15, p. 3139–3146, 2009.
- [125] A. Madani, A. Quessar, et S. Benchekroun, « Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca », *Mise À Jour*, 2009.

- [126] M. R. Nowrousian, D. Brandhorst, C. Sammet, M. Kellert, R. Daniels, P. Schuett, M. Poser, S. Mueller, P. Ebeling, A. Welt, A. R. Bradwell, U. Buttkeireit, B. Opalka, M. Flashove, T. Moritz, et S. Seeber, « Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 11, no 24 Pt 1, p. 8706-8714, déc. 2005.
- [127] M.-P. Beaumont-Epinette, C. Moreau, S. Besnard, F. Latute, N. Collet, M. Sebillot, B. Grosbois, C. Bendavid, L. Guenet, et O. Decaux, « Heavy/light chain specific immunoglobulin ratios provides no additional information than serum proteins electrophoresis and immunofixation for the diagnosis and the follow-up of intact immunoglobulin multiple myeloma patients », *Pathol. Biol.*, vol. 63, no 4-5, p. 215-221, sept. 2015.
- [128] S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot, « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », *ASH Educ. Program Book*, vol. 2003, no 1, p. 248-278, 2003.
- [129] N. Gaougaou, L. Bahri, A. Quessar, S. Benchekroun, J. El Bakkouri, M. Riyad, et H. Fellah, « Présentation épidémiologique, clinique, biologique et pronostique du myélome multiple à Casablanca (Maroc) », *J. Afr. Cancer African J. Cancer*, vol. 6, no 3, p. 159-165, 2014.
- [130] J.-L. Harousseau, « Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010 », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 10, no 6, p. 424-442, 2010.
- [131] S. Elherrar, M. Benzakour, H. Bouziane, K. Echchilali, M. Moudatir, F. Z. Alaoui, et H. Elkabli, « Myélome multiple: profil clinique et paraclinique en médecine interne », *Rev. Med. Interne*, no 34, p. A96-A97, 2013.

- [132] J. F. San-Miguel, « New tools for diagnosis and monitoring of multiple myeloma », 2013.
- [133] Harousseau J.L. Myélomes. La Revue du Praticien (Paris), 1995; 45: 540-546.
- [134] H. Y. Ellidag, G. Curek, E. Eren, O. Aydin, et N. Yilmaz, « The Cutoff Level for Urine Protein in Urine Immunofixation Electrophoresis », Clin. Lab., vol. 61, no 10, p. 1525-1530, 2015.
- [135] V. González-Calle, J. Dávila, F. Escalante, A. G. de Coca, C. Aguilera, R. López, A. Báñez, J. M. Alonso, R. Hernández, J. M. Hernández, P. de la Fuente, N. Puig, E. M. Ocio, N. C. Gutiérrez, R. García-Sanz, et M.-V. Mateos, « Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma », Leukemia, mai 2016.
- [136] R. Bataille, D. Donadio, G. Morlock, F. Rosenberg, F. Blotman, J. Sany, L. Simon, P. Izarn, et H. Serre, « Myélome multiple des os. Étude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades », Rev Rhum Mal Ostroartic, vol. 46, p. 77-83, 1979.
- [137] J. F. Bervar, I. TILLIE-LEBLOND, T. FACON, F. GIRAUD, M. REMY-JARDIN, F. BART, et J. LAFITTE, « Myélome à expression tumorale intrathoracique », Rev. Mal. Respir., vol. 12, no 1, p. 53-55, 1995.
- [138] A. C. E. EVOLUTIFS, « MYELOME MULTIPLE », UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR, 1972.
- [139] P. Ravaud et C. Roux, « Os et myélome: Gammopathies monoclonales », Rev. Prat., vol. 43, no 3, p. 293-297, 1993.
- [140] E. Suyanı, G. T. Sucak, Y. Erten, M. K. Çakar, G. Ulusal, M. Yağcı, et R. Haznedar, « Evaluation of Multiple Myeloma Patients Presenting with Renal Failure in a University Hospital in the Year 2010 », Ren. Fail., vol. 34, no 2, p. 257-262, mars 2012.

- [141] F. Bauduer et A. Delmer, « Myélome multiple et manifestations osseuses. Place du clodronate », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 83, no 7, p. 542–547, 1996.
- [142] M. Dimopoulos, A. Alegre, E. A. Stadtmauer, H. Goldschmidt, J. A. Zonder, C. M. de Castro, Z. Masliak, D. Reece, M. Olesnyckyj, Z. Yu, et others, « The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function », *Cancer*, vol. 116, no 16, p. 3807–3814, 2010.
- [143] L.-T. Hsiao, C.-F. Yang, S.-H. Yang, J.-P. Gau, Y.-B. Yu, Y.-C. Hong, C.-Y. Liu, J.-H. Liu, P.-M. Chen, T.-J. Chiou, et others, « Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma », *Eur. J. Haematol.*, vol. 88, no 2, p. 159–166, 2012.
- [144] U. Bachmann, R. Schindler, M. Storr, A. Kahl, A. Joerres, et I. Sturm, « Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma », *NDT Plus*, vol. 1, no 2, p. 106–108, 2008.
- [145] G. Tricot, D. S. Alberts, C. Johnson, D. J. Roe, R. T. Dorr, D. Bracy, D. H. Vesole, S. Jagannath, R. Meyers, et B. Barlogie, « Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. », *Clin. Cancer Res.*, vol. 2, no 6, p. 947–952, 1996.
- [146] H. Makni, J. Gargouri, M. Frikha, F. Fakhfakh, A. MZIOU, H. AYADI, et T. SOUISSI, « Analyse cytologique et immunochimique de 40 cas de myélome multiple », *Tunis. Médicale*, vol. 72, no 12, p. 707–712, 1994.
- [147] Boukhiri I. Le myélome multiple en médecine interne (83 cas). Thèse de médecine Rabat N° 130/1994.
- [148] Bouanani et al. 6ème Congrès National d'Hématologie, 6-8 Novembre 2009..

- [149] A. B. Chaubert, F. Delacretaz, et P.-M. Schmidt, « Myélome multiple », in Schweizerische Medical Forum, 2005, vol. 5, p. 309–316.
- [150] B. Chassande et J. M. Leger, « Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales », Rev. Prat., vol. 43, no 3, p. 314–316, 1993.
- [151] A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel, J. Roberts, C. Langmaid, M. Zangari, R. Desikan, M. J. Shaver, A. Fassas, S. McConnell, et others, « Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure », Br. J. Haematol., vol. 114, no 4, p. 822–829, 2001.
- [152] C. MARCELLI, P. Aboukrat, et L. SIMON, « INTERET DU DOSAGE DE LA PROTEINE C-REACTIVE POUR LA SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION DU MYELOME MULTIPLE TRAITÉ », Presse Médicale, vol. 21, no 20, p. 951–952, 1992.
- [153] J. L. Rosenstock, G. S. Markowitz, A. M. Valeri, G. Sacchi, G. B. Appel, et V. D D'Agati, « Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features », Kidney Int., vol. 63, no 4, p. 1450–1461, 2003.
- [154] R. A. Kyle, J. A. Child, K. Anderson, B. Barlogie, R. Bataille, W. Bensinger, J. Bladé, M. Boccadoro, W. Dalton, M. Dimopoulos, et others, « Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group », Br. J. Haematol., vol. 121, no 5, p. 749–757, 2003.
- [155] S. Sethi, L. Zand, N. Leung, R. J. Smith, D. Jevremonic, S. S. Herrmann, et F. C. Fervenza, « Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy », Clin. J. Am. Soc. Nephrol., p. CJN-06760909, 2010.

- [156] F. Bridoux, S. Delbes, C. Sirac, F. Pourreau, M. Puyade, E. Desport, A. Jaccard, J.-P. Fermand, et G. Touchard, « Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques », *Presse Médicale*, vol. 41, no 3, p. 276-289, mars 2012.
- [157] S. Narquin, P. Ingrand, I. Azais, V. Delwail, C. Tomowiak, R. Vialle, S. Boucecbi, et J.-P. Tasu, « Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, vol. 94, no 6, p. 645-652, 2013.
- [158] C. Touzeau et P. Moreau, « Imagerie du myélome multiple », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, vol. 94, no 2, p. 196-198, 2013.
- [159] B. Becq-Giraudon, D. Bontoux, J. P. Lefèvre, et Y. Sudre, « Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie », in *Annales de médecine interne*, 1983, vol. 134, p. 563-568.
- [160] R. Bataille, C. ALEXANDRE, et D. Chappard, « L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 60, no 4, p. 261-265, 1993.
- [161] Harousseau J.L Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. *La Revue duPraticien (Paris)*, 1992 ; 42 (7) : 907 -911 -
- [162] C. Parlier-Cuau, R. Brouard, L. Laouisset, S. Touraine, B. Hamzé, D. Petrover, V. Bousson, et J.-D. Laredo, « Diagnostic d'une lacune de la voûte du crâne », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 80, no 1, p. 44-57, 2013.
- [163] É. Brillet, O. Decaux, A.-M. Bernard, A. Devillers, T. L. De La Chapelle, V. Bertaud-Gounot, H. Saint-Jalmes, R. Guillin, É. Garin, et R. Duvaufferrier, « Comparaison IRM de diffusion corps entier et TEP/TDM au 18 FDG dans le diagnostic de myélome symptomatique », *Médecine Nucl.*, vol. 36, no 6, p. 313-319, 2012.

- [164] J. P. Eschard et B. Pignon, « Facteurs pronostiques et surveillance du myélome », *Rev. Médecine Interne*, vol. 13, no 4, p. 273–277, 1992.
- [165] P. W. Sanders et B. B. Booker, « Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. », *J. Clin. Invest.*, vol. 89, no 2, p. 630, 1992.
- [166] P. M. Ronco, P. Aucouturier, et B. Mougenot, « Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders », *Dis. Kidney*, 2001.
- [167] T. Facon, J. Y. Mary, C. Hulin, L. Benboubker, M. Attal, B. Pegourie, M. Renaud, J. L. Harousseau, G. Guillermin, C. Chaletteix, et others, « Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial », *The Lancet*, vol. 370, no 9594, p. 1209–1218, 2007.
- [168] E. Kastritis, A. Anagnostopoulos, M. Roussou, D. Gika, C. Matsouka, D. Barmparousi, I. Grapsa, E. Psimenou, A. Bamias, et M. A. Dimopoulos, « Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents », *Haematologica*, vol. 92, no 4, p. 546–549, 2007.
- [169] J. F. San-Miguel, P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J.-L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, et others, « Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study », *Leukemia*, vol. 22, no 4, p. 842–849, 2008.
- [170] K. Carlson, M. Hjorth, et L. M. Knudsen, « Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure—a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment », *Br. J. Haematol.*, vol. 128, no 5, p. 631–635, 2005.

- [171] J. Bird, J. Behrens, J. Westin, I. Turesson, M. Drayson, R. Beetham, S. D'Sa, R. Soutar, A. Waage, N. Gulbrandsen, et others, « UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) », *Br. J. Haematol.*, vol. 147, no 1, p. 22–42, 2009.
- [172] M. A. Dimopoulos, P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, O. Shpilberg, E. Kastritis, M. Kropff, M. T. Petrucci, M. Delforge, J. Alexeeva, et others, « VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no 36, p. 6086–6093, 2009.
- [173] A. Ndomocrah, J. O. OUAVERNE, T. Mobima, B. Y. Yakelendji, A. J. Gosta, et A. Lefaou, « Aspects épidémiologiques-cliniques-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myelome multiple a l'hôpital de l'amitié de BANGUI. », *J. Afr. Imag. Médicale*, vol. 5, no 3, 2014.
- [174] L. M. Knudsen, M. Hjorth, et E. Hippe, « Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis », *Eur. J. Haematol.*, vol. 65, no 3, p. 175–181, 2000.
- [175] L. Celesti, M. Clavio, A. Poggi, S. Casciaro, E. Vallebella, et M. Gobbi, « The association of cyclophosphamide and dexamethasone in advanced refractory multiple myeloma patients », *Haematologica*, vol. 82, no 3, p. 351–353, 1997.

- [176] M. H. Kropff, N. Lang, G. Bisping, N. Dominé, G. Innig, M. Hentrich, M. Mitterer, T. Südhoff, R. Fenk, C. Straka, et others, « Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma », *Br. J. Haematol.*, vol. 122, no 4, p. 607–616, 2003.
- [177] R. Garcia-Sanz, J. R. Gonzalez-Porras, J. M. Hernandez, M. Polo-Zarzuela, A. Sureda, C. Barrenetxea, L. Palomera, R. Lopez, C. Grande-Garcia, A. Alegre, et others, « The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma », *Leukemia*, vol. 18, no 4, p. 856–863, 2004.
- [178] P. Tosi, E. Zamagni, C. Cellini, D. Cangini, P. Tacchetti, S. Tura, M. Baccarani, et M. Cavo, « Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure », *Eur. J. Haematol.*, vol. 73, no 2, p. 98–103, 2004.
- [179] S. Jagannath, B. Barlogie, J. R. Berenson, S. Singhal, R. Alexanian, G. Srkalovic, R. Z. Orlowski, P. G. Richardson, J. Anderson, D. Nix, et others, « Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma », *Cancer*, vol. 103, no 6, p. 1195–1200, 2005.
- [180] C. A. Hutchison, A. R. Bradwell, M. Cook, K. Basnayake, S. Basu, S. Harding, J. Hattersley, N. D. Evans, M. J. Chappel, P. Sampson, et others, « Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no 4, p. 745–754, 2009.

- [181] N. Leung, M. A. Gertz, S. R. Zeldenrust, S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, F. C. Fervenza, S. Kumar, M. Q. Lacy, J. A. Lust, P. R. Greipp, et others, « Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains », *Kidney Int.*, vol. 73, no 11, p. 1282–1288, 2008.
- [182] L. M. Knudsen, B. Nielsen, P. Gimsing, et C. Geisler, « Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure », *Eur. J. Haematol.*, vol. 75, no 1, p. 27–33, 2005.
- [183] K. Carlson, « Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 35, no 10, p. 985–990, 2005.
- [184] C. K. Lee, M. Zangari, B. Barlogie, A. Fassas, F. Van Rhee, R. Thertulien, G. Talamo, F. Muwalla, E. Anaissie, K. Hollmig, et others, « Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 33, no 8, p. 823–828, 2004.