

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 025/22

LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE CHEZ LES PATIENTS UNFIT
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 35 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/01/2022

PAR

Mr. ISSAM EL RHOULI

Né le 26 Juillet 1994 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Myélome multiple - Unfit - Greffe - Traitement - Sujets âgés

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM	PRÉSIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. EDDOU HICHAM	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique	
Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA.....	JUGES
Professeur de Biochimie	
M. ZINEBI ALI	
Professeur Agrégé de Médecine interne	
M. BAZINE AZIZ.....	
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. MAHTAT EL MEHDI.....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur Assistant d'Hématologie Clinique	

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : incidence des principales anomalies chromosomiques dans les GMSI et le Myélome Multiple.

Tableau 2 : présentations cliniques et causes principales d'atteinte rénale au cours du Myélome

Tableau 3 : résumant l'évaluation de l'état général des patients à l'admission

Tableau 4 : Résumant les principales manifestations cliniques relevées chez les patients de notre série

Tableau 5 : montrant la répartition selon le taux d'hémoglobine

Tableau 6 : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Tableau 7 : Répartition en fonction du type immunoglobuline monoclonale

Tableau 8 : résumant la répartition du taux de la calcémie

Tableau 9 : résumant la répartition de la fonction rénale

Tableau 10 : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie

Tableau 11 : Répartition en fonction de la $\beta 2$ -microglobuline

Tableau 12 : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Tableau 13 : évolution sous traitement à la 3^{ème} cure

Tableau 14 : évolution à la fin du traitement

Tableau 15 : pourcentage des patients en rechute thérapeutique

Tableau 16 : Répartition de l'âge moyen selon les auteurs.

Tableau 17 : la distribution selon le sexe dans différentes séries de MM

Tableau 18 : résumant la Fréquence des douleurs osseuses dans les différentes séries.

Tableau 19 : Fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Tableau 20 : Fréquence du syndrome anémique dans différentes séries

Tableau 21 : l'insuffisance rénale selon les auteurs

Tableau 22 : L'incidence de l'hypercalcémie selon les auteurs.

Tableau 23 : Pourcentage de la thrombopénie rapportée par différentes études

Tableau 24 : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Tableau 25 : Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries

Tableau 26 : Répartition en fonction des différents isotypes

Tableau 27 : Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries

Tableau 28 : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.

Tableau 29 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Tableau 30 : Fréquence de l'hypoalbuminémie selon les auteurs

Tableau 31 : Etude comparative de Bêta-2microglobuline par rapport aux différentes séries

Tableau 32 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonale D'après l'ESMO.

Tableau 33 : Critères diagnostiques du Myélome Multiple

Tableau 34 : Classification de DURIE et SALMON

Tableau 35 : Stades de Salmon et Durie.

Tableau 36 : Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie.

Tableau 37 : Classification R-ISS. D'après Palumbo et al. (2015)

Tableau 38 : Taux de survie globale à 5 ans et pourcentage de patients par stade R-ISS.

Tableau 39 : Outils d'évaluation de la fragilité dans le myélome multiple.

Tableau 40 : schémas posologiques et efficacité chez les patients âgés atteints de Myélome.

Tableau 41 : montrant la réponse thérapeutique dans les différentes séries à la fin de traitement du 1^{er} ligne.

Tableau 42 : Échelle antalgique de l'OMS.

Tableau 43 : recommandations des groupes ESMO et IMWG pour le traitement de la première rechute 2021.

Tableau 44 : Etude comparatif de survies médianes par rapport aux différentes séries

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM.

Figure 2: (A) Henry Bence Jones. (B) Otto Kahler

Figure 3 : Calendrier représentant l'histoire de traitement du myélome multiple

Figure 4 : Structure des immunoglobulines

Figure 5 : Les processus de la différenciation plasmocytaire

Figure 6 : Mécanisme d'oncogénèse et de progression du Myélome multiple

Figure 7 : Les partenaires chromosomiques récurrents de la translocation igH
(14q32) dans le Myélome Multiple

Figure 8 : Physiopathogénie des lésions ostéolytiques dans le MM

Figure 9 : Physiopathologie de la résorption osseuse dans le MM

Figure 10 : Métabolisme rénal des chaînes légères et néphropathie myélomateuse

Figure 11 : la répartition selon les tranches d'âge

Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 13 : Répartition des ATCD des patients

Figure 14 : La répartition selon les tranches d'âge et le sexe

Figure 15 : la répartition selon les circonstances de découverte

Figure 16 : Répartition selon l'aspect électrophorétique

Figure 17 : La répartition selon les techniques d'imagerie demandées

Figure 18 : Répartition des patients selon la classification de l'ISS

Figure 19 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} intention

Figure 20 : Traitement de 2^{ème} lignée

Figure 21 : Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre d'un myélome.

Figure 22 : Fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine : dilatations veineuses, nombreuses hémorragies rétinienne disséminées.

Figure 23 : Plasmocytes anormaux, binucléés, observés sur un frottis sanguin coloré au MGG (Image du laboratoire d'hématologie HMMI).

Figure 24 : Présence d'une bande d'aspect monoclonale migrant dans la zone des gammaglobulines (Image du laboratoire d'hématologie HMMI).

Figure 25 : Radiographie standard de face montrant une Fracture pathologique de l'extrémité inférieure du fémur droit avec ostéolyse tumorale sans ostéocondensation réactionnelle ni réaction périostée. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 26 : Radiographie standard de face de l'avant-bras droite montrant des Multiples géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 27 : IRM du rachis, coupe sagittale montrant des lésions multiples étendues des corps vertébraux avec tassement vertébral au niveau du T11. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 28 : Coupe transversal passant par T11 montrant un tassement hémicorporéal gauche. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 29 : Pet scan montrant des multiples hypermétabolismes pathologiques osseux avec lyse osseuse disséminés aux niveaux des clavicules, sternum, D8, omoplate gauche, gril costal, fémurs et des tibias. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 30 : Coupes frontales et sagittales : montrant une hypercaptation au niveau du crâne, bassin, humérus droit. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

Figure 31 : structures chimiques du bortézomib, du carfilzomib et de l'ixazomib

Figure 32 : Mécanisme d'action du Thalidomide et des IMiDs sur le Céréblon (CRBN), par ubiquitinylation (Ub) d'IKZF1 et destruction de celui-ci. D'après Keith Stewart, EHA Plenary Session 6-14-2014.

Figure 33 : structures chimiques de la thalidomide, du lénalidomide et du pomalidomide

Figure 34 : Chronologie des indications des molécules utilisées dans le traitement du Myélome Multiple selon leurs périodes de mise sur le marché et d'extension de l'AMM de 1950 à 2020.

Figure 35 : Traitement de première ligne du myélome multiple selon les recommandations de l'ESMO 2021.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation / Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
CRAB	Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSM	Cellules souches mésenchymateuses
HIF1	Hypoxia-inductible factors
OAF	Ostéoclastactivator factor
IMWG	International MyelomaWorking Group.
PS	Performance status
I'ECOG	Eastern cooperative oncology group
VTD	(Bortézomib , Thalidomide ,Dexaméthasone)
CTD	(Cyclophosphamide, Thalidomide ,Dexaméthasone)
VCD	(Bortézomib–Cyclophosphamide– Dexaméthasone)
MPT	(Melphalan–prednisone–Thalidomide)
RD	(Revlimid –Dexaméthasone)
BP	Biphosphonates
NP	Neuropathie périphérique
EPP	Electrophorèse des protéines plasmatiques.
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FLC	Free Light Chains
IL-2	Interleukine 2
ITS-ATG	Intensification thérapeutique – autogreffe

IMiDS	Immunomodulateur
IP	Inhibiteur du protéasome
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TDM	Tomodensitométrie.
TEP-FDG	Tomodensitométrie par Emission de Positron au 18- Fluorodésoxyglucose
ISS	International staging system
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	Myélome multiple
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
ORR	Objective response rate ou taux de réponse globale
RC	Réponse complète
R-ISS	Revised International Staging System.
RP	Réponse partielle
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
TBRP	Très bonne réponse partielle
MRD	Maladie résiduelle minime

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
GENERALITES.....	14
I. Historique :	15
II. Physiopathologie :	18
A. Rappels sur Immunoglobulines :	18
B. Pathogénie du myélome multiple :	21
C. Physiopathologie des principales manifestations cliniques et biologiques : ..	32
MATERIELS ET METHODES.....	41
I. PATIENTS ET METHODES:	42
1. Les critères d'inclusion :	42
2. Les critères d'exclusion :	43
3. Le recueil des données :	43
4. Les paramètres étudiés :	43
5. Analyse des données :	45
RESULTATS	46
I. Profil démographique :	47
A. Âge :	47
B. Sexe :	47
C. Comorbidité :	48
D. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge :	49
II. Aspects cliniques :	50
A. Délai de consultation :	50
B. Motif de consultation :	50
C. Etat général :	52
D. Manifestation clinique :	52
III. Aspect biologique :	54
A. Données hématologiques	54
B. Données biochimiques :	55
C. Bilan de retentissement et pronostic :	56
IV. Aspect radiologique :	58
V. Pronostic : selon l'index pronostique international.....	59
VI. Aspects thérapeutiques	60
A. TRAITEMENT	60

B. Réponse au traitement :	63
C. Evolution :	64
DISCUSSION	66
I. Les aspects épidémiologiques :	67
A. Incidence :	67
B. Âge :	68
C. Sexe :	69
D. Comorbidités :	70
II. Diagnostic positif :	70
A. Les caractéristiques cliniques :	70
B. Le profil biologique :	82
C. Radiologie:	92
III. Critères diagnostiques :	102
IV. Classification pronostique :	104
A. La classification de Durie–Salmon (DS) :	105
B. L’ISS ou International Staging System:	106
C. Revised International Staging System (R–ISS):	108
V. La prise en charge du Myélome Multiple des patients unfit :	109
1. Objectifs de la prise en charge :	109
2. Évaluation gériatrique :	109
3. Molécules utilisées dans le traitement du myélome multiple	117
4. Recommandations thérapeutiques des Sujets âgés non éligibles à une intensification thérapeutique :	135
5. Traitement symptomatique :	141
6. Traitement de la 1ère rechute :	146
7. Evolution et survie :	148
CONCLUSION.....	149
ANNEXES	151
RESUME.....	156
BIBLIOGRAPHIE.....	162

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de plasmocytes tumoraux. Le clone tumoral sécrète généralement une immunoglobuline monoclonale ; son accumulation dans le sang, les urines et au niveau de certains organes tels que les reins est responsable de la pathogénicité de la maladie. C'est la seconde hémopathie maligne en termes d'incidence dans le monde occidental (15 % des diagnostics d'hémopathies malignes par an) et elle représente environ 1 % de l'ensemble des cancers. Le MM est une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. (1)

Depuis les années 1990, le pronostic a été considérablement amélioré grâce à l'évolution des traitements proposés. Déjà avec l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches autologues (IST-ATG), Le taux de survie relative à 5 ans atteint 50 % dans la population générale et dépasse les 60 % pour les patients diagnostiqués avant l'âge de 65 ans.

Quelques années plus tard, l'arrivée de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs du protéasome (menés par le bortézomib) ainsi que les immunomodulateurs (tels que la thalidomide et la lénalidomide), a constitué une avancée thérapeutique pour l'ensemble des patients, y compris pour les patients les plus âgés, non éligibles à la greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités (2).

Toutefois, le myélome multiple (MM) reste une pathologie incurable dont ses symptômes et son évolution peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre. En première ligne, l'association d'une corticothérapie (dexaméthasone ou prédnisone) avec des nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide, bortézomib) est le traitement de référence chez le sujet non éligible à un traitement intensif par greffe de cellule souches (dit unfit). En situation de rechute, les options thérapeutiques sont nombreuses et non consensuelles. Elles doivent tenir compte de nombreux facteurs, liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs.

A ce propos Nous rapportons une étude rétrospective portant sur les différents cas de myélome multiple non éligible à un traitement intensif par greffe de cellule souches, diagnostiqués au service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès (sur une période de 7 ans s'étalant de janvier 2014 à décembre 2020).

Le but de cette étude est de dresser le profil épidémiologique, clinique, biologique, et surtout thérapeutique du MM chez les patients unfit et les comparer aux données récentes de la littérature.

GENERALITES

I. Historique :

Les premières preuves de myélome multiple remontent à la momie égyptienne, mais le premier cas signalé remonte très probablement à 1844, où une patiente dénommée Sarah Newbury est décédée à Londres suite à de multiples fractures et tassements. L'autopsie montre une forte angiogenèse médullaire et des cellules claires abondantes, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant. Le premier cas avéré de myélome multiple fut cependant un autre patient appelé Thomas Alexander McBean, âgé de 45 ans, Ce dernier souffrait des œdèmes et des douleurs costales faisant suspecter une insuffisance rénale dont les urines furent examinées par le Dr Bence-Jones. À l'autopsie, des côtes molles, cassantes, facilement fracturées et une « substance gélatiniforme de couleur rouge sang et au toucher onctueux » ont été trouvés dans les os. L'examen histologique de la moelle osseuse a révélé des cellules rondes ou ovales qui étaient de la moitié à deux fois plus grosses qu'une cellule sanguine moyenne et contenaient un ou deux noyaux et un nucléole de couleur vive. (3)

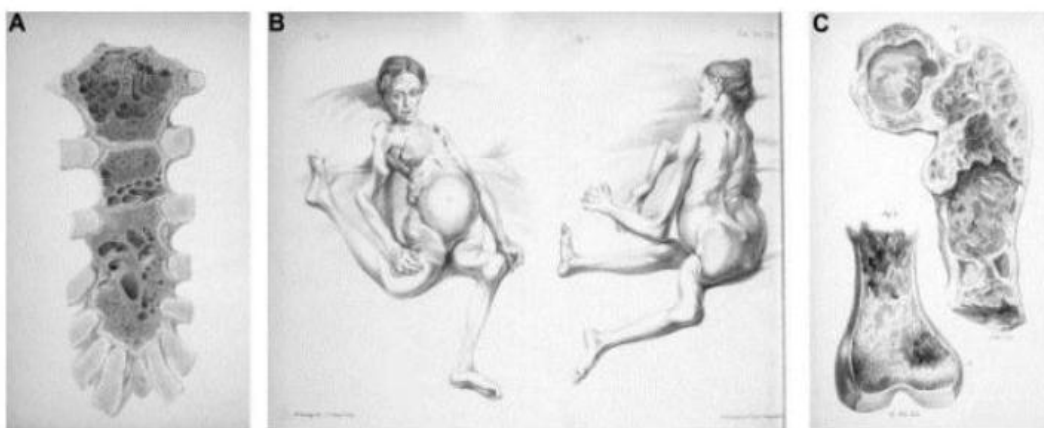


Figure 1 Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM.
 (A) Destruction osseuse dans le sternum ; (B) Représentation de la patiente avec des fractures multiples ; (C)
 Destruction osseuse dans le fémur (d'après (4))

En 1875, le célèbre pathologiste Waldeyer individualise pour la première fois les plasmocytes médullaires. Des cas de MM ont été fréquemment rapportés au 19e siècle, et diverses méthodes de diagnostic telles que le myélogramme, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse des protéines sont apparues au début du 20e siècle (5).

Le Dr Otto Kahler a publié une description clinique détaillée du MM ou "maladie de Kahler" à Prague en 1889. (3)

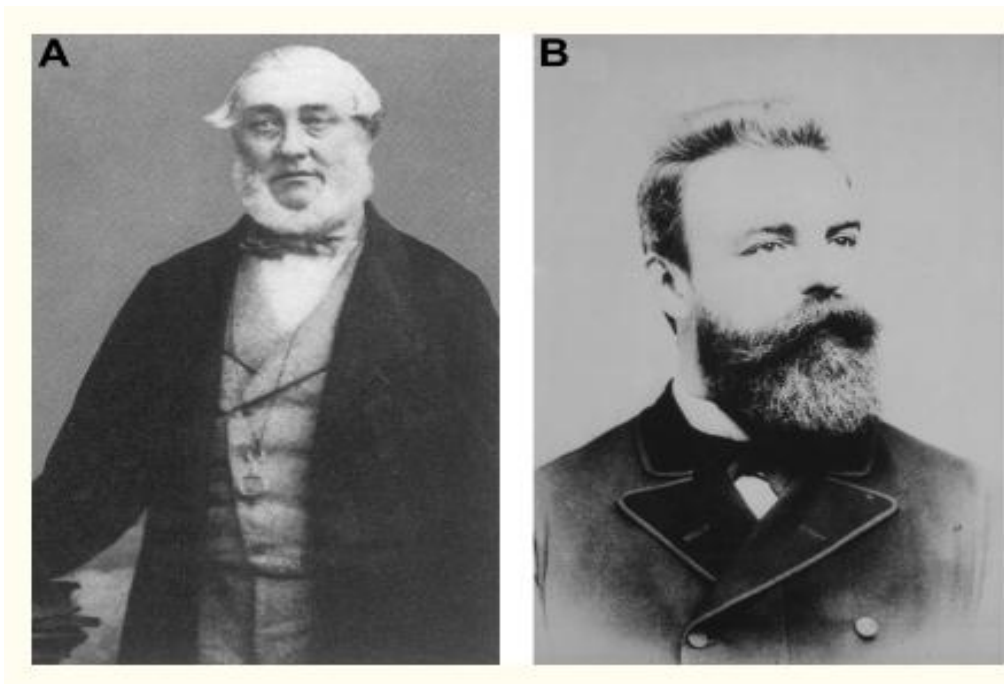


Figure 2: (A) Henry Bence Jones. (B) Otto Kahler

Sur le plan thérapeutique, les différents traitements, utilisés jusqu'aux années 1960, n'ont eu qu'une efficacité anecdotique avant l'arrivée de l'association melphalan et prednisone qui restera longtemps, la seule thérapeutique efficace.

L'émergence de nouvelles molécules dans les années 2000 va bouleverser les modes de prise en charge et le pronostic des patients unfit.

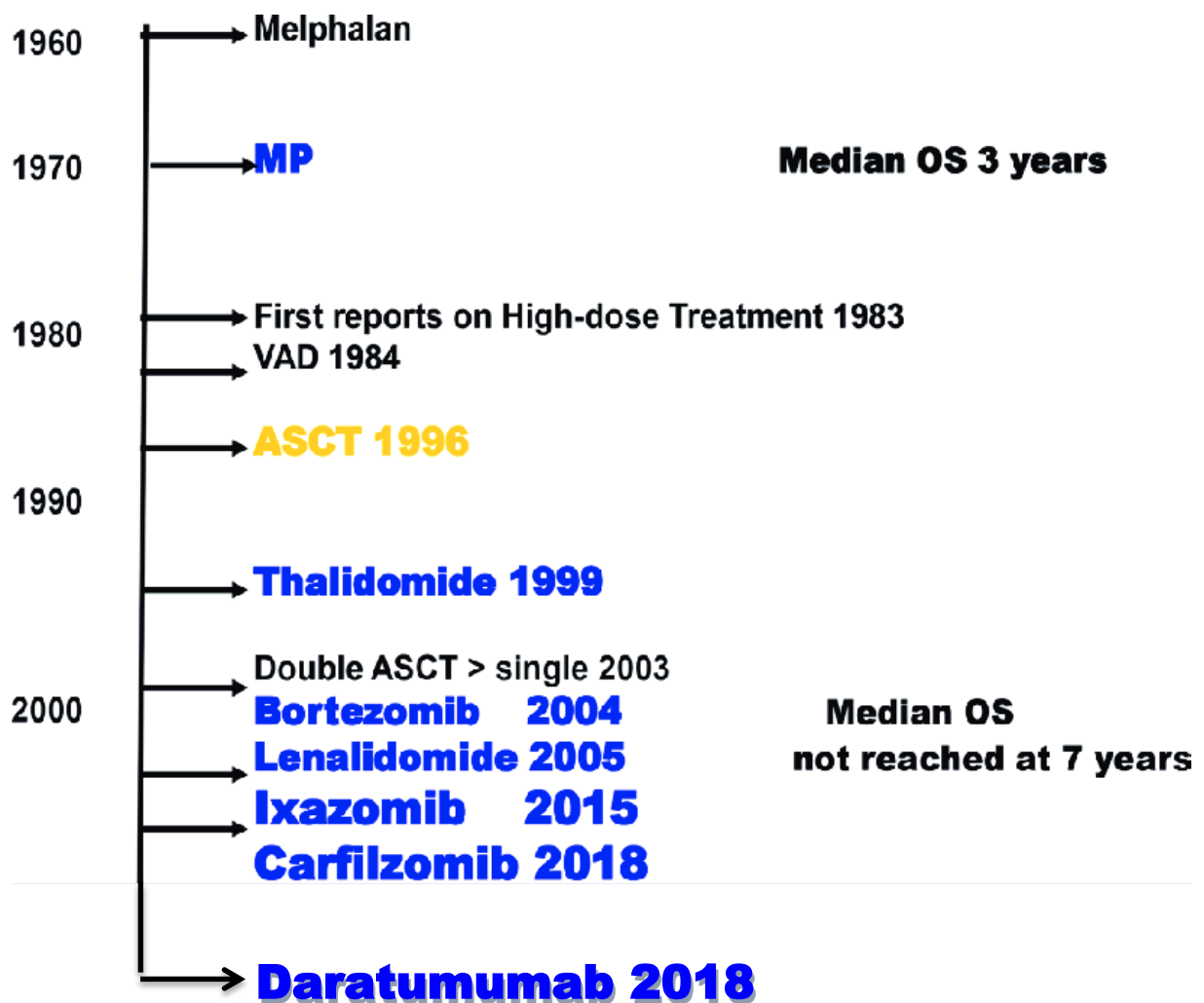


Figure 3 : Calendrier représentant l'histoire de traitement du myélome multiple (6)

II. Physiopathologie :

A. Rappels sur Immunoglobulines :

1. Définition :

Le plasma contient plus de 300 protéines différentes. Parmi les protéines sériques dominantes, on distingue : Albumine : 30 à 50 g par litre soit 50 à 65 % ; Alpha 1 globulines : 1,5 à 3,5 g par litre soit 2 à 4 % ; Alpha 2 globulines : 3 à 9 g par litre soit 6 à 12 % ; Bêta globulines : 6 à 12 g par litre soit 8 à 12 % ; Gammaglobulines : 7,5 à 16 g par litre soit 10 à 21 % .

Les gammaglobulines ou immunoglobulines sont des protéines animales glycosylées. Elles tiennent leur nom de leur migration à l'électrophorèse dans la zone γ . Elles sont synthétisées par les plasmocytes au sein de la moelle osseuse.

Les immunoglobulines (Ig) sont avant tout des glycoprotéines ayant une activité d'anticorps (Ac) ; c'est-à-dire qu'elles se lient spécifiquement à l'antigène (Ag) qui a provoqué leur synthèse. C'est en 1900 que l'Ac est découvert par Paul Ehrlich.

Elles sont présentes :

- Sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions.
- Sous forme membranaire comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR).

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. Propriétés :

a) Physico-chimiques :

Les Ig sont des molécules bipolaires : 2 pôles fonctionnels :

- Régions variables : impliquées dans les fonctions de reconnaissance de l'Ag.
- Région constante : responsable des fonctions effectrices.

A côté de cette dualité fonctionnelle, on a :

- Dualité structurelle : constitution par 2 types de chaînes : légères et lourdes.
- Dualité génétique : 2 types de gènes codants chacun pour un type de chaînes.

On en a 5 classes : IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, synthétisés par le lymphocyte B et surtout plasmocyte et peuvent être : intracellulaires – membranaires (=récepteurs d'Ag du lymphocyte) – sécrétées.

Leur migration dans la zone γ de l'EPPS est à l'origine de l'appellation : gammaglobulines.

b) Métaboliques :

Elles sont synthétisées par des cellules spécifiques qui sont dans la moelle osseuse : les plasmocytes, dérivant des lymphocytes B activés. Cette synthèse est secondaire au contact de l'organisme avec une substance étrangère : antigène ou immunogène. Ces anticorps sont produits et sécrétés dans la circulation générale.

c) Biologiques :

La réponse immunitaire est spécifique ; une immunoglobuline (Ig) est spécifique de l'antigène (Ag) qui a déclenché sa synthèse. La spécificité est le plus souvent absolue (7).

3. Structure et types des immunoglobulines :

L'unité de base d'un Ac (monogène d'Ig) comprend 4 chaînes polypeptidiques :

- Chaînes lourdes identiques (chaînes « H » pour Heavy).
- 2 chaînes légères identiques (chaînes « L » pour Light).

Ils se présentent sous la forme d'un Y avec un axe de symétrie entre les 2 chaînes lourdes (donc la molécule est symétrique).

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 (figure4).

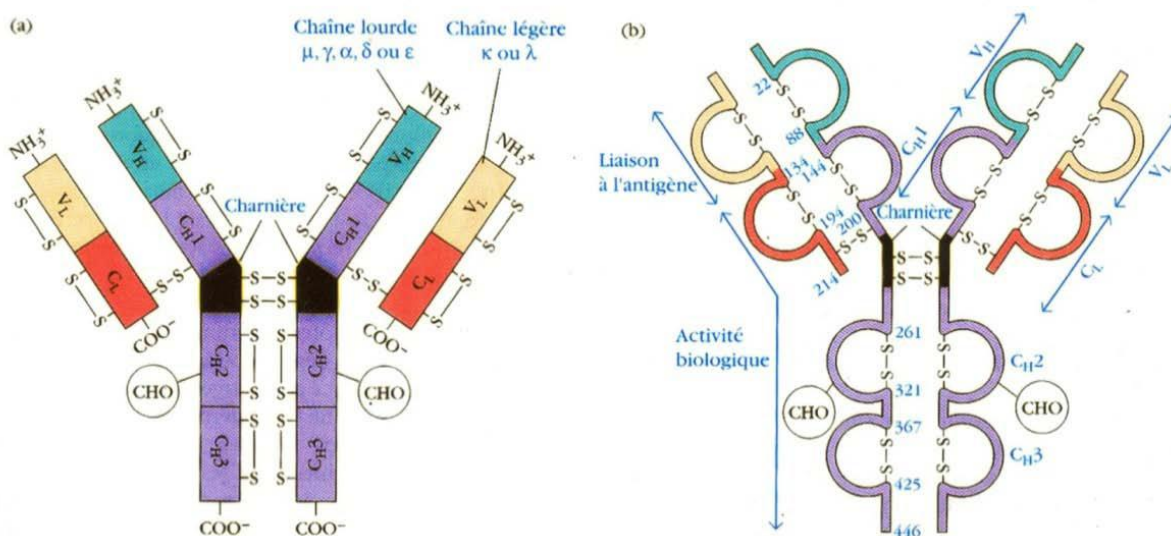


Figure 4 : Structure des immunoglobulines (8)

Il existe deux types de chaînes légères : kappa et lambda. Les chaînes kappa représentent deux tiers des chaînes légères totales dans l'espèce humaine. La production quotidienne chez le sujet sain est de l'ordre de 500 mg à partir de plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. La moelle osseuse normale contient environ 1% de plasmocytes. Quand la synthèse dépasse 10 à 30 g par jour,

la réabsorption tubulaire est dépassée et les chaînes légères sont retrouvées dans l'urine (9). Les valeurs normales ont été définies pour la technique « freelite » par Katzmman (10). Sur une population de sujets âgés de 21 à 90 ans. Le taux de chaînes légères kappa sérique est compris entre 3,3 et 19,4 mg/L et lambda entre 5,7 et 26,3 mg/L avec donc un rapport normal kappa/lambda compris entre 0,26 et 1,65. Dans l'urine les concentrations sont comprises entre 1,35 et 24,19 mg/L pour kappa et entre 0,24 et 6,66 mg/L pour les lambdas soit un rapport kappa/lambda urinaire compris entre 2,04 et 10,37. (9)

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 $\alpha 2$ (8).

B. Pathogénie du myélome multiple :

1. Nature de la cellule souche tumorale :

La nature exacte des cellules souches du myélome n'a pas été entièrement établie. Cependant, il peut être défini comme un plasmocyte dérivé de lymphocytes B stimulés par un antigène dans le centre germinatif. Ce stimulus se produit après des événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotopique (SwitchIgH).

L'analyse des gènes des régions variables des chaînes lourdes (IgH) et légères (IgL) des immunoglobulines sont montrés que les clones tumoraux étaient caractérisés

par le même réarrangement VDJ avec les mêmes mutations dans VH et VL. Ce profil montre l'origine lymphoïde post-folliculaire des cellules de MM. Ils ont un phénotype plasmoblastique, mais la nature exacte du précurseur myélomateux reste inconnue. Plusieurs types cellulaires ont été incriminés comme précurseur des plasmocytes malins, Lymphocyte pré B, plasmoblaste ou cellules immatures (11, 12, 13, 14)

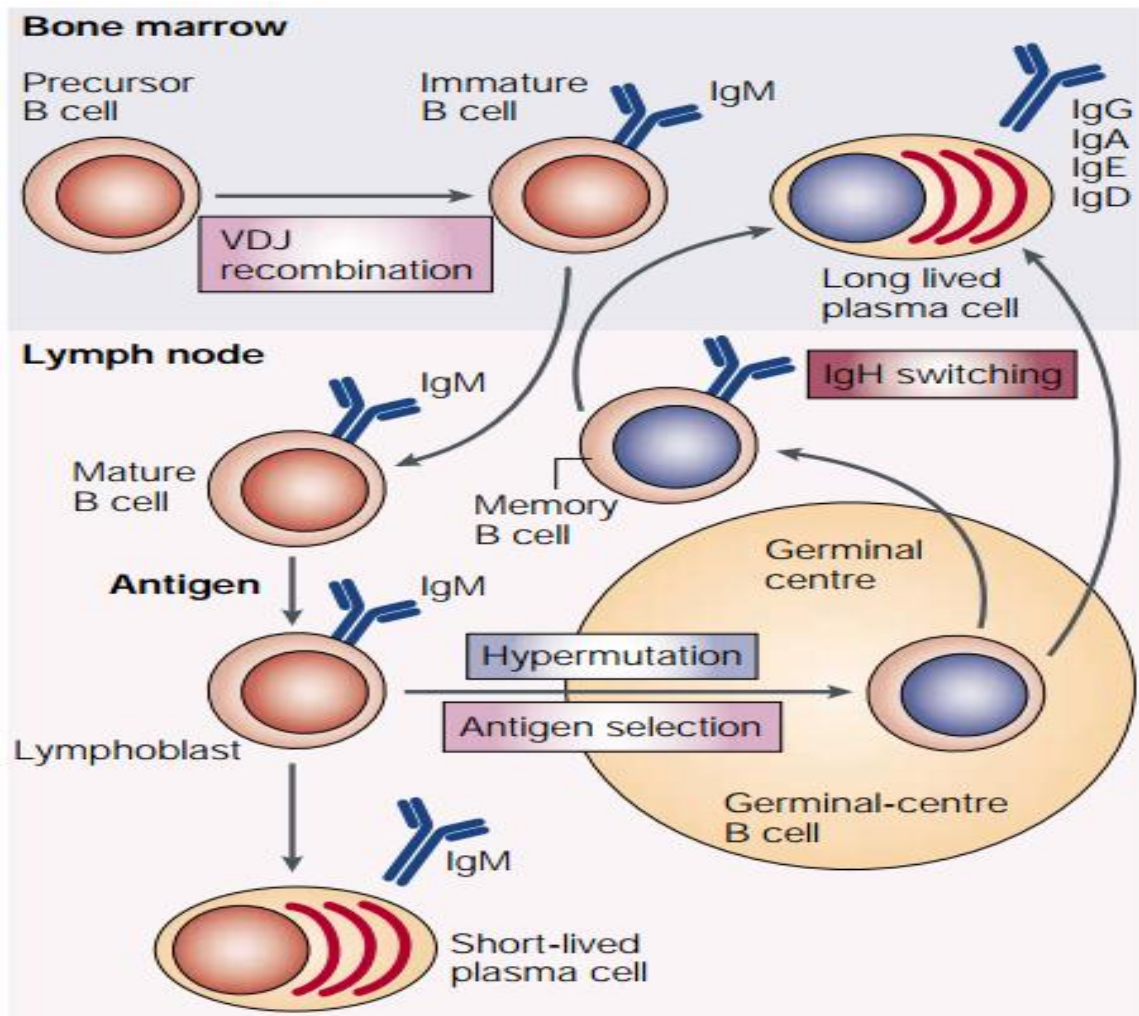


Figure 5 : Les processus de la différenciation plasmocytaire (15)

Des mutations dans un ou plusieurs gènes impliqués dans la formation d'immunoglobulines se trouvent dans les plasmocytes myélomateux.

Par conséquent, Les protéines monoclonales qui en résultent ont ainsi une séquence et une structure d'acides aminés anormales. Cela conduit généralement à une perte de la fonction d'anticorps d'immunoglobuline.

Ces anomalies de structure et de fonction ont plusieurs conséquences :

- La protéine monoclonale surproduite s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines en pic monoclonale.
- Les molécules monoclonales anormales ont capable d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions entraînent une diminution du flux sanguin et peuvent entraîner un syndrome d'hyperviscosité.

Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter de nombreuses caractéristiques, notamment :

- La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque important d'hémorragies ou de thromboses.
- La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant des divers troubles endocriniens ou métaboliques.
- Les protéines libres de Bence Jones peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes).

Les conséquences de ces interactions sont :

- Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones se combinent pour former une structure symétrique plissée, qui peut se déposer dans les tissus de l'organisme, en particulier les reins, les nerfs et le myocarde.

- La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, notamment dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine (11).

2. Oncogenèse du myélome multiple

L'oncogenèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades : genèse à partir d'une cellule B du centre germinal, apparition d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues. Dans d'autres cas avant que les MGUS évoluent vers un MM intramédullaire, ils peuvent donner une forme de myélome dormant ou indolent ou le Smoldering multiple myeloma (16).

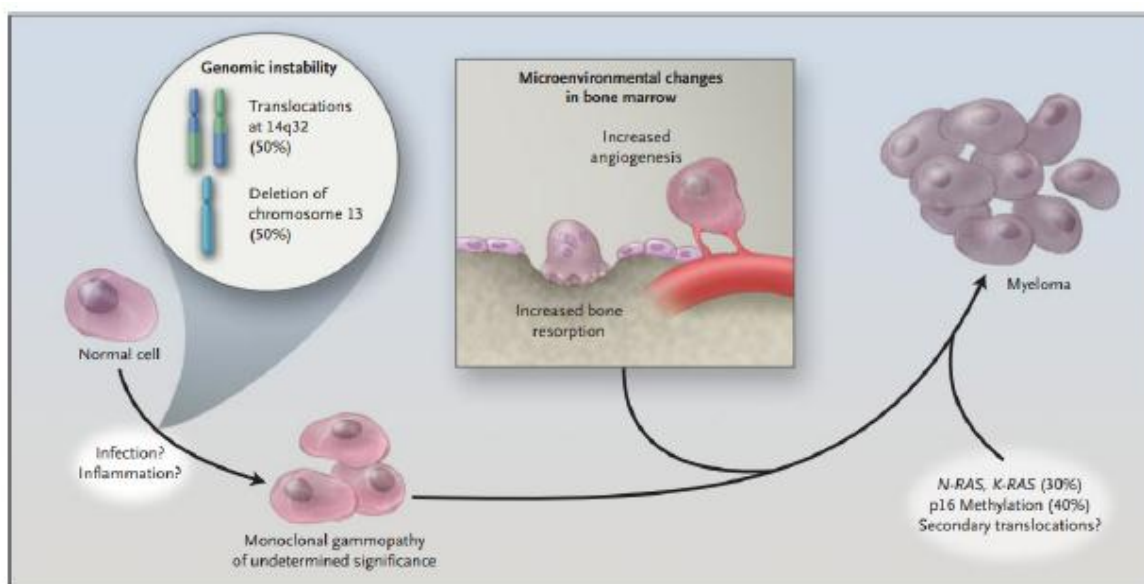


Figure 6 : Mécanisme d'oncogenèse et de progression du Myélome multiple (17).

Le premier événement génétique cancérigène conduit à un statut MGUS. Des événements secondaires ultérieurs (mutations N-Ras, K-Ras, activation de Myc, monosomie ou translocations secondaires) peuvent survenir, conduisant à la transition vers le myélome multiple (17).

3. Cytogénétique et altérations moléculaires :

Les causes cytogénétiques de la pathogénèse du MM restent fragmentées et diverses.

Cependant, l'origine de cette affection est le plus souvent le stade final de nombreuses aberrations génétiques successives avec mutations, translocations, perte ou gains chromosomique (18,19).

Ces anomalies chromosomiques conduisent le plus souvent à une dérégulation des gènes suppresseurs ou promoteurs de tumeurs, des gènes impliqués dans le cycle cellulaire, des facteurs de croissance, voire des facteurs anti-apoptotiques.

Tous ces processus tumorigènes soulignent le caractère hétérogène de cette pathologie. Ces anomalies chromosomiques peuvent être détectées par des techniques d'hybridation in situ (FISH) sur des cellules non métaphasiques à très faible prolifération (20).

❖ Premières anomalies oncogéniques :

Le premier événement oncogénique majeur serait la translocation du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH) situé sur le chromosome 14 impliquant la région 14q32 (20, 21,22). Cette translocation illégitime est due à une erreur dans le processus de réarrangement des immunoglobulines qui se produit assez tôt lors de la commutation isotypique. De ce fait, l'activateur de transcription des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH enhancer) se trouve juxtaposé à un oncogène causant ainsi sa dérégulation. Les partenaires chromosomiques souvent associés à cette translocation sont :

- Le chromosome 11q13, engendrant la translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32). Cette translocation se produit chez 17% des patients atteints de MM. Elle a pour conséquence la dérégulation de la Cycline D1 (CCND1) impliquée dans la régulation de la transition G1 /S du cycle cellulaire (13).
- Le chromosome 4p16, engendrant la translocation t (4 ; 14) (p16 ; q32). Cette translocation est détectée chez 15% des patients. Elle entraîne la dérégulation de MMSET (Multiple Myeloma SET domain) et du FGFR-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3). Le FGFR-3 est le récepteur transmembranaire du FGF (Fibroblast Growth Factor) exprimé par les cellules stromales, dont la forme suractivée est un oncogène.
- Plus rarement, la t (14 ;16) (q32 ; p23) : distinguée chez environ 5% des patients, impliquant le locus c-maf, la t (6;14) (p21;q32) avec surexpression de la cycline D3, et la translocation t (14 ; 20) (q32 ; q11) qui induit une surexpression d'une autre forme de Maf(MAFB) proto-oncogène capable de déréguler la Cycline D2.D'autres translocations impliquent les loci des chaînes légères des immunoglobulines(IgL), IgL-Kappa (IgL-κ)(2p12) et IgL-Lambda (IgL-λ) (22q11). Les conséquences de telles anomalies restent inconnues du fait de leur faible fréquence.

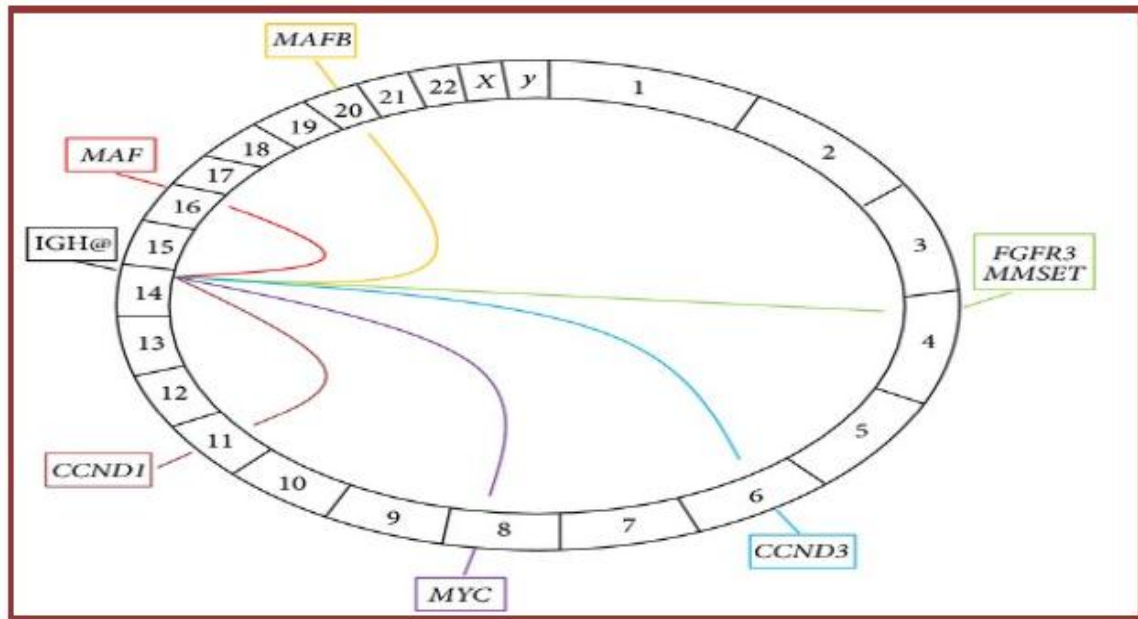


Figure 7 : les partenaires chromosomiques récurrents de la translocation igH (14q32) dans le Myélome Multiple (23).

Les translocations sont représentées sous forme de lignes sortant de la chaîne lourde d'immunoglobuline (IgH) du locus q32 sur le chromosome 14 vers les partenaires respectifs.

Les gènes impliqués dans chaque translocation sont représentés dans les carrés de couleur.

Toutes les translocations représentent des événements primaires, sauf t (8 ; 14) impliquant MYC qui est une translocation secondaire (23).

La seconde anomalie en termes de fréquence est l'hyperdiploïdie (40% des patients) (23,24). Il s'agit de multiples trisomies impliquant différents chromosomes. La nature des chromosomes en excès n'est pas aléatoire. Elle touche notamment les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21) (25). Aucune hypothèse n'a été avancée à ce jour pour expliquer ce biais dans la nature des chromosomes gagnés.

Quoi qu'il en soit, l'hyperdiploïdie dans le MM représente une voie oncogénique distincte de celle liée aux t (14q32) qui conduirait à l'augmentation de l'expression

de certaines Cyclines, de c-Myc, de MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et de facteurs de croissance (26). (Tableau 1)

Les anomalies cytogénétiques du premier événement oncogénique constituent deux voies de pathogenèse distinctes qui sont : les cas de MM non hyperdiploïdes principalement les translocations récurrentes de l'IgH associées à un mauvais pronostic, et les cas de MM hyperdiploïdes principalement les trisomies multiples associées à un bon pronostic. Ces deux anomalies sont observées au sein de prélèvements médullaires de plasmocytes de patients qui ont un tableau clinique d'une MGUS. Rappelons que ce stade se caractérise par un pic d'Ig qui est de faible intensité et transitoire et par une faible présence de plasmocytes au niveau de la moelle osseuse. Il ne s'agit pas d'un MM et surtout il n'y a pas d'atteinte organique.

Néanmoins, les patients MGUS ont un risque de 1% par an d'effectuer la transition vers le stade MM, ce qui laisse penser que les cellules de MGUS sont des pré-MM. Cependant, la cellule myélomateuse diffère de celle des MGUS par une prolifération plus importante, un envahissement de la moelle osseuse plus important (supérieur à 10%) et aussi une sécrétion beaucoup plus forte d'Ig monoclonale.

Ces premiers changements cytogénétiques sont des événements précoces qui permettent l'amorçage du processus de l'oncogenèse. La progression de la pathologie (transition MGUSMM) est expliquée par la survenue d'autres aberrations oncogéniques secondaires (17,21).

Tableau 1: incidence des principales anomalies chromosomiques dans les GMSI et le Myélome Multiple (29).

Anomalies chromosomiques	Incidence GMSI (%)	Incidence MM (%)	Impact pronostique
<i>Réarrangements IGH</i>	<i>60</i>	<i>> 50</i>	<i>Inconnu</i>
<i>t(11;14)</i>	<i>15–20</i>	<i>20</i>	<i>Neutre</i>
<i>t(4;14)</i>	<i>2–5</i>	<i>15</i>	<i>Défavorable +++</i>
<i>t(14;16)/t(14;20)</i>	<i>1</i>	<i>5</i>	<i>Défavorable +++</i>
<i>Hyperdiploïdie</i>	<i>50–60</i>	<i>50–60</i>	<i>Favorable +</i>
<i>Del(13)</i>	<i>30–50</i>	<i>45–50</i>	<i>Défavorable ++</i>
<i>Gains 1q</i>	<i>0</i>	<i>30–40</i>	<i>Défavorable ++</i>
<i>Del(17p)</i>	<i>0</i>	<i>10</i>	<i>Défavorable +++</i>

❖ Secondes aberrations oncogéniques

- Les anomalies du chromosome 13 : par ordre de fréquence, le chromosome 13 se place en seconde position après le chromosome 14. Alors que les anomalies 14q32 sont des translocations, les anomalies du chromosome 13 sont essentiellement délétionnelles (délétion du bras court ou monosomie 13 (del13) (94). La del13 est généralement associée avec les translocations 14q32 et majoritairement avec la t (4 ; 14) et la t (14 ; 16).
- Les anomalies du chromosome 17 : il s'agit de la perte du bras court du chromosome 17 (del17p). Elle est présente chez 10% des patients atteints de MM.
- Le gain du chromosome 1q21 : 30 à 40% des cellules de patients atteints de MM.

La translocation t (8 ; 14) (q24 ; q32) engendre la surexpression de l'oncogène c-Myc.

Les anomalies liées à Myc ont un très mauvais pronostic et sont liées à une forme agressive et proliférante de la pathologie (23).

- Les mutations de Ras : les mutations activatrices de N-Ras ou de K-Ras sont retrouvées chez environ 30% des patients atteints de MM. N-Ras et K-Ras sont des oncogènes capables d'induire des transformations malignes et une augmentation de la prolifération cellulaire.
- Les mutations activatrices de Ras sont décrites pour induire une activation constitutive de la voie des MAPK (23). Ces mutations ont été également rapportées comme potentiellement impliquées lors la transition MGUS à MM.
- L'activation du facteur de transcription NF- κ B : il a été démontré que l'activation de la voie NF- κ B joue un rôle prédominant dans l'oncogenèse du MM. Des études ont montré que cette voie est constitutivement activée dans 50% des cas de MM et que cet évènement majeur pourrait jouer un rôle au cours de la transition MGUS à MM (29). Cette hyperactivation de la voie NF- κ B conduit également à la sécrétion de cytokines impliquées dans la survie des plasmocytes telle que l'IL-6 (30).

4. Influence du microenvironnement médullaire

Les cellules tumorales ont besoin d'un environnement favorable pour se développer. Par conséquent, le microenvironnement médullaire joue un rôle important dans le phénomène d'oncogenèse.

D'un point de vue physiologique, diverses cellules du microenvironnement médullaire telles que les cellules endothéliales, les adipocytes, les macrophages et les protéines de la matrice extracellulaire soutiennent la croissance et le développement de toutes les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Elles forment ce qu'on appelle

des « niches » et sont difficiles à caractériser anatomiquement (31). La présence de ces « niches » permettra aux plasmocytes tumoraux d'avoir des conditions idéales pour leur prolifération. Les plasmocytes clones communiquent avec les cellules de l'environnement, principalement par le biais de cytokines et de facteurs de croissance. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM), les cellules précurseurs des fibroblastes, les ostéoblastes et les adipocytes sont également présents dans la MO.

Dans le MM les CSM semblent se comporter différemment : par exemple, leur expression d'interleukine 6 (IL-6) est importante. L'IL-6 est une cytokine sécrétée par les plasmocytes, les ostéoclastes, et les cellules stromales. Elle joue un rôle dans la prolifération et la différenciation des LB en plasmocytes (32). De plus elle stimule la résorption osseuse en activant les ostéoclastes. L'hypersécrétion d'IL-6 dans le myélome multiple contribue à la propagation et à la progression de la maladie.

L'adhésion et le maintien des plasmocytes au niveau de la MO jouent un rôle fondamental. Les cellules endothéliales de la MO sécrètent la cytokine CXCL12, qui se lie sur son récepteur CXCR4 qui est situé à la surface des CSH. Ceci permet de garder ces cellules dans la MO à l'état quiescent. Les plasmocytes matures expriment également CXCR4. De plus, les cellules stromales des patients atteints de MM expriment la CXCL12 de façon élevée (31). Cette expression permet d'augmenter l'adhésion des plasmocytes au niveau des niches, et par conséquent de diminuer leur accès et leur sensibilité aux traitements.

Dans le MM, la MO est hypervascularisée pour fournir les facteurs nécessaires à la croissance des plasmocytes. Cette vascularisation est permise du fait de la sécrétion anormale des facteurs responsables de l'hypoxie (Hypoxia-inductible factors) HIF1 et HIF2 α qui stimulent la néoangiogenèse. Les immunomodulateurs tels que la thalidomide ou le lénalidomide sont des molécules anti-angiogéniques qui limitent le développement tumoral.

C. Physiopathologie des principales manifestations cliniques et biologiques :

1. L'atteinte osseuse :

L'envahissement et la destruction osseuse sont des événements caractéristiques du MM.

L'ostéolyse est le résultat d'une augmentation de l'activité de résorption des ostéoclastes associée à une inhibition de la formation osseuse (Fig. 8) (33).

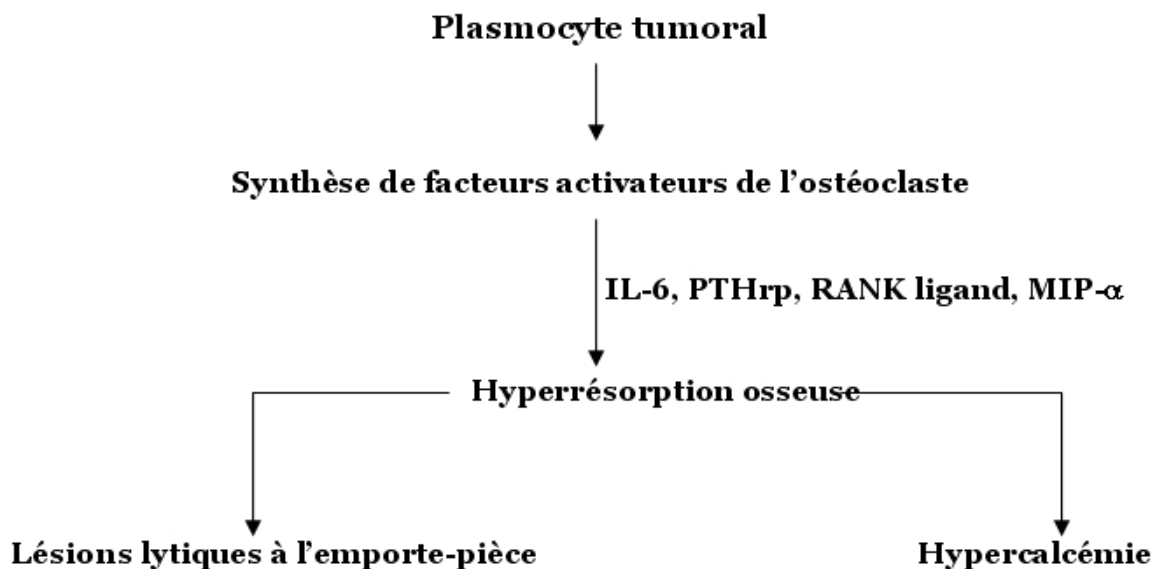


Figure 8 : Physiopathogénie des lésions ostéolytiques dans le MM (11)

Cette hyper résorption est médiée par un ou plusieurs facteurs dont la nature reste indéterminée et appelés de façon générale OAF (Ostéoclastic activator factor) capable d'activer les ostéoclastes et d'inhiber les ostéoblastes et la synthèse de collagène, et par l'interaction entre RANK-L, exprimé à la surface des plasmocytes tumoraux et RANK, à la surface des ostéoclastes, ce qui active la différenciation et l'activation des ostéoclastes.

Dans le MM, la formation osseuse est entravée par deux mécanismes :

- Inhibition de l'activité ostéoblastique existante.
- le blocage de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes matures.

Les ostéoblastes sont freinés. Ceci explique l'absence d'augmentation de la phosphatase alcaline, une hyperfixation inconstante à la scintigraphie et une reminéralisation faible des lésions après une bonne réponse au traitement.

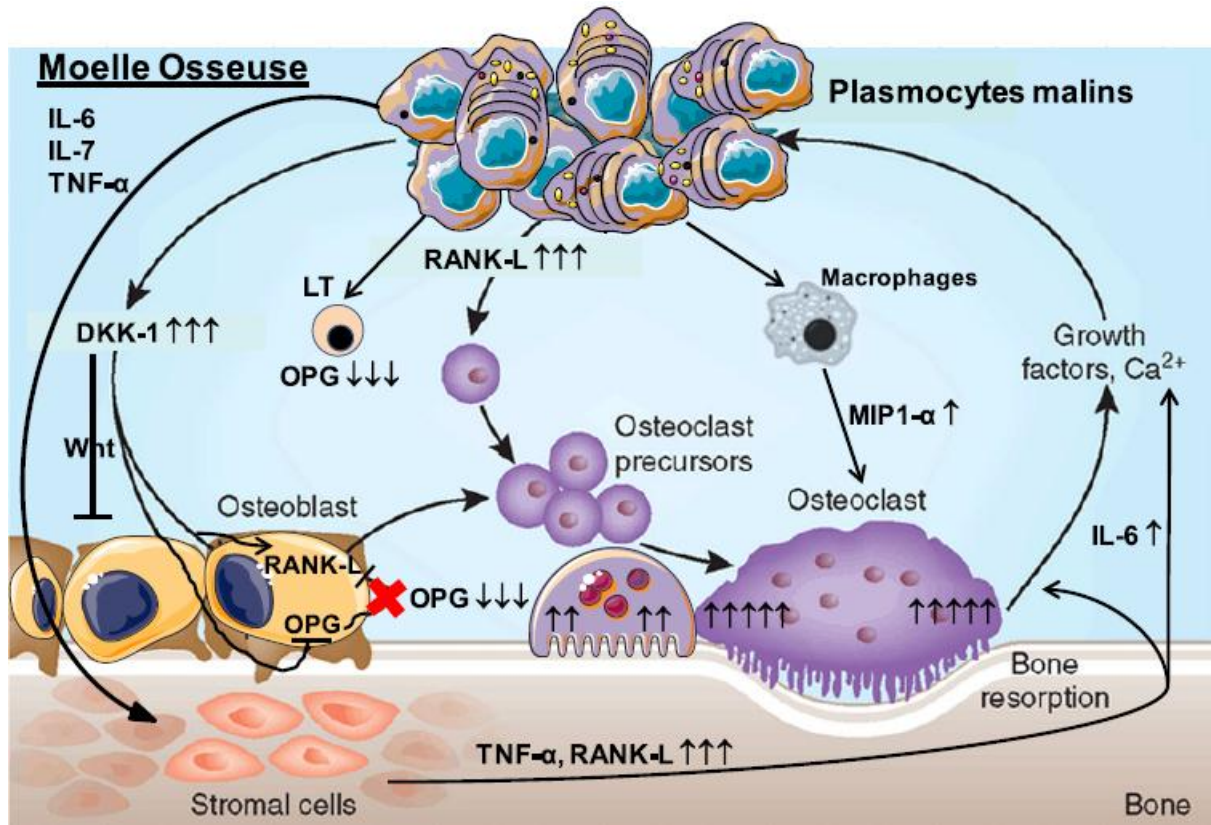


Figure 9 : Physiopathologie de la résorption osseuse dans le MM (34)

Les cellules myélomateuses sécrètent de l'IL-6, de l'IL-7 et du TNF-α, qui stimulent les cellules stromales pour qu'elles sécrètent les facteurs de survie nécessaires aux cellules myélomateuses. Dans le même temps, les plasmocytes tumoraux sécrètent des facteurs (RANK-L et DKK-1) qui vont provoquer la différenciation des ostéoclastes et l'inhibition des ostéoblastes. Les ostéoclastes sécrètent alors des facteurs de croissance des plasmocytes. MIP1-α, IL-6 et TNF-α provoquent la production de cellules stromales de RANK-L et une dérégulation du système RANK-L-OPG. Cela crée un cercle vicieux qui contribue à la prolifération des plasmocytes et à la résorption osseuse (34).

2. L'atteinte rénale :

Lorsque la surproduction des chaînes légères dépasse la capacité des cellules tubulaires proximales à les cataboliser, celles-ci atteignent les tubules distaux et se lient à la protéine de Tamm-Horsfall produite dans la partie ascendante de l'anse de Henle. Des rouleaux sont formés, provoquant une obstruction du tubule distal et de l'anse ascendante de Henle. L'obstruction augmente la pression intra-luminale, diminue la filtration glomérulaire et altère encore plus la fonction rénale (Figure 10). De plus, l'endocytose des chaînes légères provoque une nécrose tubulaire par un mécanisme peu connu, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL-8, TNF α) et une infiltration par les cellules inflammatoires. Celles-ci produisent des métalloprotéinases et du TGF- β , et par la suite l'installation d'une fibrose du parenchyme avoisinant, ce qui mène à l'insuffisance rénale chronique (35).

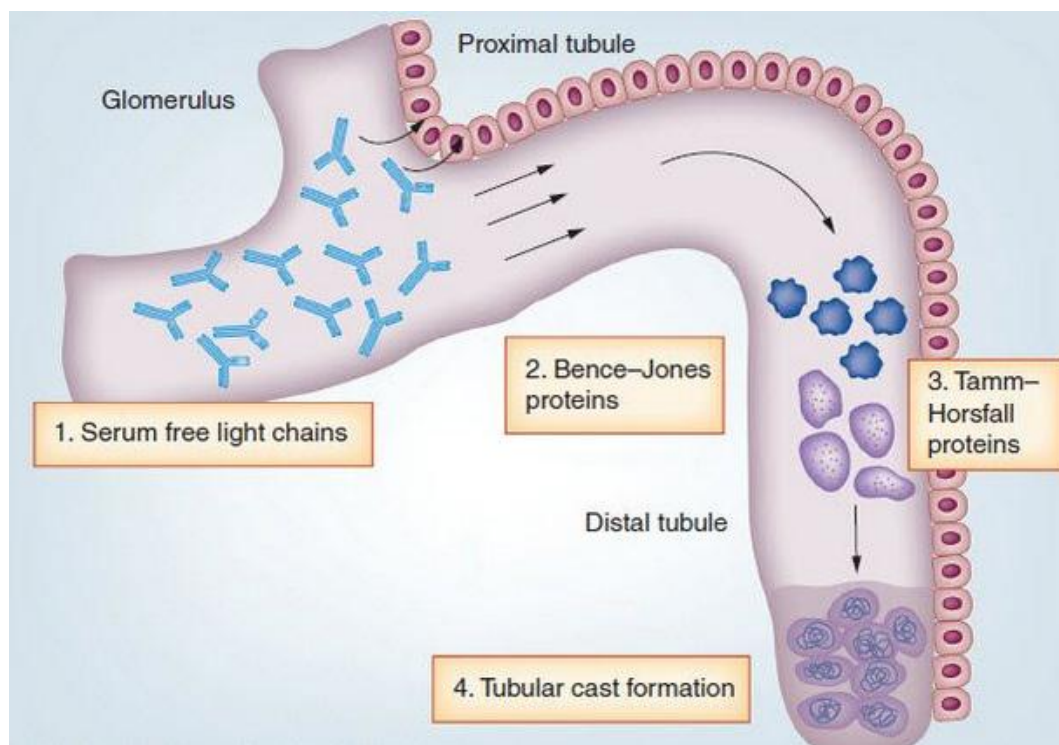


Figure 10 : Métabolisme rénal des chaînes légères et néphropathie myélomateuse (36)

La pathogenèse comprend 4 étapes :

- (1) Absorption de l'excès de chaîne légère produite par le tubule proximal.
- (2) Accumulation de protéine Bence Jones (agrégat de chaîne légère) dans le tube distal

(3) Interaction entre la protéine Tamm-Horsfall et la protéine Bence Jones.

(4) Dépôt et fonte tubulaire (36).

Le MM peut également provoquer des lésions rénales dues à l'hypercalcémie. Les symptômes peuvent se manifester plus tard par une perte d'appétit, des nausées, un malaise et une faiblesse musculaire. En plus de la néphropathie due à des chaînes légères ou de l'hypercalcémie, d'autres mécanismes peuvent affecter la fonction rénale dans le myélome. Par exemple, l'amylose en chaîne légère affecte environ 10 % des patients et peut provoquer un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale ou les deux. Le syndrome de Fanconi acquis, caractérisé par un dysfonctionnement tubulaire proximal, se traduit par la glycosurie sans hyperglycémie, de la phosphaturie, et de l'aminocidurie. Une précipitation des chaînes légères dans le glomérule rénal peut également provoquer une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique (37). Le tableau suivant résume ces mécanismes et montre les manifestations cliniques du myélome.

Tableau 2 : présentations cliniques et causes principales d'atteinte rénale au cours du Myélome (38).

Présentation clinique et causes de l'atteinte rénale au cours du myélome
Insuffisance rénale aiguë (5-10%) : • Déshydratation • Hypercalcémie • Tubulopathie myélomateuse (cylindres) • Glomérulonéphrite extracapillaire
Insuffisance rénale chronique (45-75 %) : • Tubulopathie myélomateuse (cylindres) • Amylose AL (chaînes légères) • Infiltration interstitielle plasmocytaire (rare)
Syndrome néphrotique (50-80%) : • Amylose AL • Maladie de dépôt de chaînes légères (syndrome de Randall) • Maladie de dépôt de chaînes lourdes (rare) • Glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à une cryoglobulinémie
Syndrome de Fanconi (1%)
Lésions secondaires (20-30%) : • Pyélonéphrite • Obstruction intratubulaire d'urate

3. Atteinte neurologique :

L'atteinte médullaire centrale reste la principale atteinte neurologique majeure dans le MM qui est due le plus souvent à une compression liée à une fracture vertébrale, mais aussi à une épидурite tumorale ou un plasmocytome. Les symptômes soudains se manifestent par un syndrome de compression médullaire associant : un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens) ; nécessitant après IRM ; un traitement en urgence (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) pour maintenir le pronostic fonctionnel.

La compression de la gaine nerveuse s'explique en effet par la contiguïté avec l'atteinte osseuse et la prolifération des plasmocytes.

Les lésions nerveuses périphériques sont fréquentes, et ne sont pas à négliger du fait de la morbidité qu'elles impliquent et parfois irréversibles (39). Les plus courantes sont les polyneuropathies sensitives plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques.

Des lésions périphériques peuvent être causées par des dépôts de myéline d'immunoglobulines (40), une infiltration cellulaire ou une fibrose de l'endonéve ou encore par une atteinte amyloïde associée à une maladie myélomateuse (syndrome du canal carpien) (41). Il s'agit principalement de neuropathies sensitivomotrices périphériques distales qui sont rares.

Parfois, des manifestations neurologiques centrales à type d'un syndrome confusionnel, de troubles de la vigilance, de troubles de l'équilibre (43) ou d'atteinte des nerfs crâniens (42) ; sont rarement rencontrées, essentiellement secondaire à une infiltration méningée par les plasmocytes et exceptionnellement à une localisation cérébrale parenchymateuse (44), Des paralysies oculomotrices et l'exophtalmie sont également décrites. (45)

Enfin, d'autres symptômes neurologiques comme des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM, en relation avec des désordres métaboliques généraux (hypercalcémie, hyperazotémie, hyperviscosité et l'IRC).

4. Atteinte médullaire :

La prolifération tumorale à une action double sur la moelle hématopoïétique :

- La production de cytokines, tout particulièrement d'IL6, par le clone tumoral est en grande partie responsable des complications osseuses.
- La cavité médullaire envahit, et la ligne osseuse normale est réduite, conduisant à une aplasie médullaire (anémie, thrombopénie, puis neutropénie).

a) Anémie :

Les causes sont multiples, notamment la prolifération des plasmocytes au niveau de la MO, la suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, le phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas–ligand et tumor necrosis factor related apoptosis–inducing ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. (46)

Des études cytologiques de frottis sanguins peuvent révéler des images classiques d'hématies en rouleaux, suggérant la composante monoclonale sérique. (47)

b) Syndrome hémorragique :

Elles sont rares et peuvent être liées à un syndrome d'hyperviscosité

au cours duquel l'immunoglobuline monoclonale provoque un tableau de thrombopathie fonctionnelle en inhibant les fonctions plaquettaires. Une

thrombopénie secondaire à l'infiltration de la MO peut également être responsable de ces phénomènes hémorragiques. Dans de rares cas, ces hémorragies peuvent être provoqués par l'interaction des immunoglobulines monoclonales avec certains facteurs de la coagulation:(Prothrombine, fibrinogène, facteur V, facteur VII, facteur VIII).

c) L'infection :

La défense de l'organisme contre l'infection est entièrement conditionnée par la présence des plasmocytes, ou plus précisément par l'intégrité des plasmocytes puisque ce sont eux qui fournissent une immunité humorale grâce à la production d'anticorps. Chaque agent pathogène contient un mélange d'antigènes et la stimulation antigénique est toujours polyclonale. Chaque clone de plasmocyte produit des anticorps spécifiques de l'antigène, qui appartiennent à différentes classes d'Ig. Lorsque les plasmocytes sont transformés, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone. C'est ce qui se passe dans MM.

L'Ig produite est monoclonale, se caractérise par son homogénéité, par opposition à l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques. Il est mono-spécifique (identité des régions variables des chaînes lourdes et légères) et ne contribue pas à la défense immunitaire. De plus, la prolifération des plasmocytes malins est associée à une inhibition des lymphocytes B normaux, entraînant une diminution de la synthèse d'Ig normales, ainsi qu'une inhibition de la fonction T et une activation aberrante de la fonction des monocytes/ Macrophages. Certaines données suggèrent que les macrophages activés non seulement activent les cellules myélomateuses, mais sécrètent également des facteurs qui inhibent la production normale d'immunoglobulines et la fonction T normale (48, 49).

5. Syndrome d'hyperviscosité :

Ce syndrome est extrêmement rare (2 %) (50) et associe à des troubles neurosensoriels, de la conscience et des signes hémorragiques (45). Ceci est dû à la production élevée d'immunoglobulines monoclonales et à l'activité antiplaquettaire ou anti-facteur XIII d'immunoglobuline monoclonale notamment lorsqu'elle est de type IgM (propriétés de polymérisation) (51).

6. Modifications biochimiques :

➤ L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20 % des cas (MANIER et al, 2011). Les symptômes de l'hypercalcémie comprennent la constipation, la pollakiurie, la faiblesse et des modifications de l'état mental telles que la somnolence et la confusion. Divers mécanismes expliquent son apparition. Le principal est l'hyperostéoclastose qui est causé localement par les cellules myélomateuses, par la production de cytokines telles que RANKL, TNF et MIP-1. Une diminution du débit de filtration glomérulaire, une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et une diminution de l'activité ostéoblastique contribuent également à la survenue de l'hypercalcémie (SHUSTIK, 2005).

On recherche une hypercalcémie liée à l'ostéolyse. Pour ce faire on détermine la calcémie que l'on corrige grâce à l'albuminémie afin de calculer la calcémie corrigée :
Calcémie corrigée = calcémie mesurée - 0,025 (albuminémie - 40)

- Calcémie mesurée en mmol/L ;

- Albuminémie en g/L.

➤ La protéine C réactive :

Le CRP augmentera considérablement. Ceci est dû au rôle de l'IL-6, qui est sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes impliqués dans la production de certaines protéines inflammatoires

comme la CRP. Sa concentration sérique est en corrélation avec la survie et l'activité proliférative des cellules myélomateuses. C'est donc un bon critère pour mesurer l'efficacité thérapeutique, en particulier un indicateur sensible de récurrence du MM en rémission (11). Ce marqueur est devenu un témoin d'agression de la maladie et a peu d'intérêt pour le diagnostic différentiel (52).

➤ L'Hypoalbuminémie :

L'hypoalbuminémie est due à l'action de l'interleukine 6, qui inhibe les facteurs nucléaires qui peuvent normalement induire la transcription des gènes codant pour la synthèse de l'albumine dans les hépatocytes.

➤ Vitesses de sédimentation :

La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est généralement élevée (> 50 mm à la première heure) ou très élevée (> 100 mm), ce phénomène étant directement lié à la présence de la protéine monoclonale dans le sérum.

Dans le cas de MM à chaîne légère non excrétée, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline), la VS peut n'être que légèrement augmentée ou normale.

MATERIELS

ET METHODES

I. PATIENTS :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une série de cas, étalée sur une période de 7 ans allant de janvier 2014 à décembre 2020, réalisée au sein du service d'Hématologie clinique de l'HMMI (Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès).

Cette étude est basée sur l'analyse de cas de Myélome multiple non éligible à un traitement intensif par greffe de cellule souches, dont le diagnostic et la prise en charge ont été assurées au sein du service.

II. METHODES :

1. Les critères d'inclusion :

Les patients inclus en cette étude répondent aux critères suivants :

- Ayant été hospitalisés au service de l'Hématologie clinique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès entre la période allant de janvier 2014 à décembre 2020.
- Les patients avec un dossier médical complet ; ayant bénéficié des examens biologiques suivants : hémogramme avec frottis sanguin, bilan phosphocalcique, fonction rénale, albuminémie, électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires, myélogramme parfois biopsie avec étude anatomopathologiques.
- Et chez qui la confrontation des critères cliniques biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de poser le diagnostic de myélome multiple, répondant aux critères diagnostics (IMWG) L'International Myeloma Working Group.
- Les patients sont inéligibles pour une intensification thérapeutique.

2. Les critères d'exclusion :

- Les autres dossiers de myélome multiple qui ne répondent pas aux nouveaux critères diagnostic de l'IMWG 2014 de diagnostic et les patients qui ont bénéficié d'intensification.
- Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.

3. Le recueil des données :

Nous avons procédé à la sélection des malades à partir du registre du service d'Hématologie clinique de l'HMMI de Meknès, suivis pour MM non éligible à un traitement intensif par greffe de cellule souches.

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation et intégrés dans une base de données informatique.

4. Les paramètres étudiés :

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié :

a. Données démographiques :

L'identité, l'âge, le sexe....

b. ATCD personnels et familiaux :

HTA, diabète, tabac, prise d'AINS et plantes médicinales ou d'irradiation.

c. L'histoire de la maladie :

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre la consultation et le diagnostic (DDC), le mode d'admission au service et les signes révélateurs de la maladie.

d. Données cliniques :

A l'examen clinique nous avons recherché un syndrome osseux, un syndrome hématologique (syndrome anémique, infectieux, hémorragique, tumoral) ; des signes généraux, des signes d'hyperviscosité sanguine, des signes neurologiques et certaines complications révélatrices.

e. Données biologiques :

- Hémogramme : Tous les éléments de la formule sanguine ont été précisés :
Le taux de l'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], le taux des globules blancs [GB], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes, les monocytes, et le taux de réticulocytes.
- Bilans inflammatoires : La vitesse de sédimentation [vs] et la C réactive protéine [CRP].
- La calcémie corrigée : selon la formule suivante $\text{Calcémie en (mg)} + (40 - \text{Albumine en (g)})$
- La fonction rénale : Urée et créatinine, clairance de la créatinine selon MDRD simplifié. Protéinurie de 24h.
- Bilan protidique : L'électrophorèse des protéines [EPP], L'immunofixation des protéines sériques et urinaires [IFPP], le dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des chaînes légères, calcul du rapport kappa/lambda (k/l).

f. Données cytologiques :

- ✚ Frottis sanguin
- ✚ Frottis médullaire ou myélogramme.

g. Données anatomo-pathologiques :

- ✚ La biopsie ostéo-médullaire
- ✚ La biopsie d'un éventuel processus tumoral

h. Données radiologiques :

- ✚ Radiographie du crane
- ✚ Radiographie du rachis
- ✚ Radiographie du bassin
- ✚ Radiographie des os longs
- ✚ TDM/IRM/PET SCAN

i. Modalités thérapeutiques :

Chimiothérapie –immunothérapie –radiothérapie.

Soins de support.

j. Evolution et pronostic :

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

- La réponse aux traitements (selon les critères de réponse IMWG)
- Les complications de la maladie.
- Les effets secondaires liés aux traitements.
- La survenue du décès en précisant les circonstances.
- Et le nombre de perdus de vue.

L'évaluation pronostic a fait appel :

- Facteur de mauvais pronostic : masse tumorale élevée, taux élevé de la β 2-microglobuline, du LDH et de la CRP, et un taux bas de l'albumine.
- Score ISS
- Existence d'anomalies cytogénétiques

5. Analyse des données :

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel l'Excel 2010. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts.

RESULTATS

I. Profil démographique :

A. Âge :

L'âge moyen de nos patients est de 68.6 ans avec des extrêmes allant de 45 à 89 ans. Un pic de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans. (Figure11).

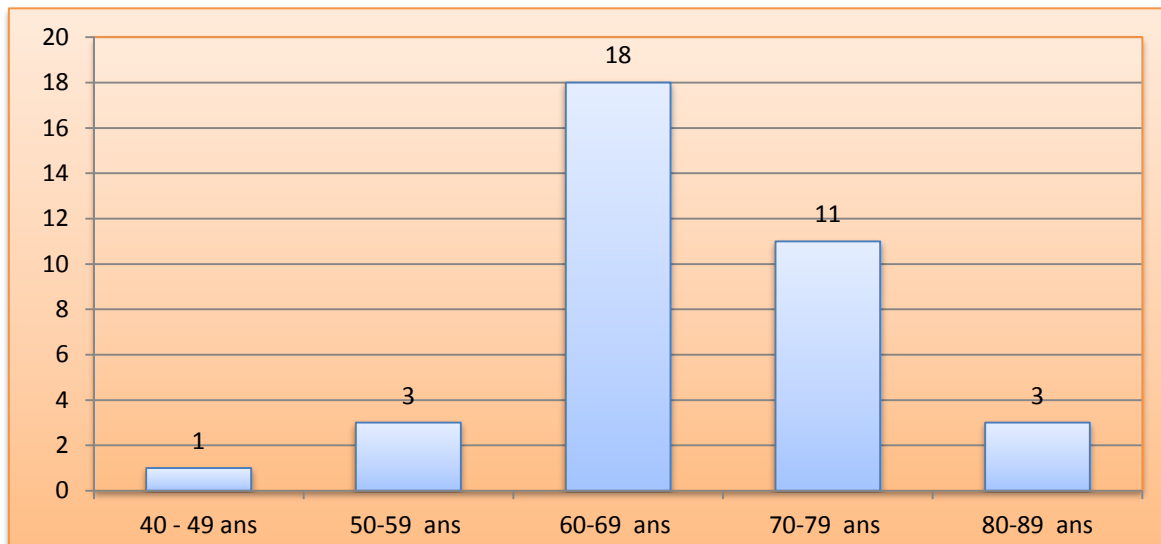


Figure11: la répartition selon les tranches d'âge

B. Sexe :

Une prédominance masculine a été notée chez nos patients atteints de myélome multiple avec une sex-ratio H/F de 2,18. (Figure 12)

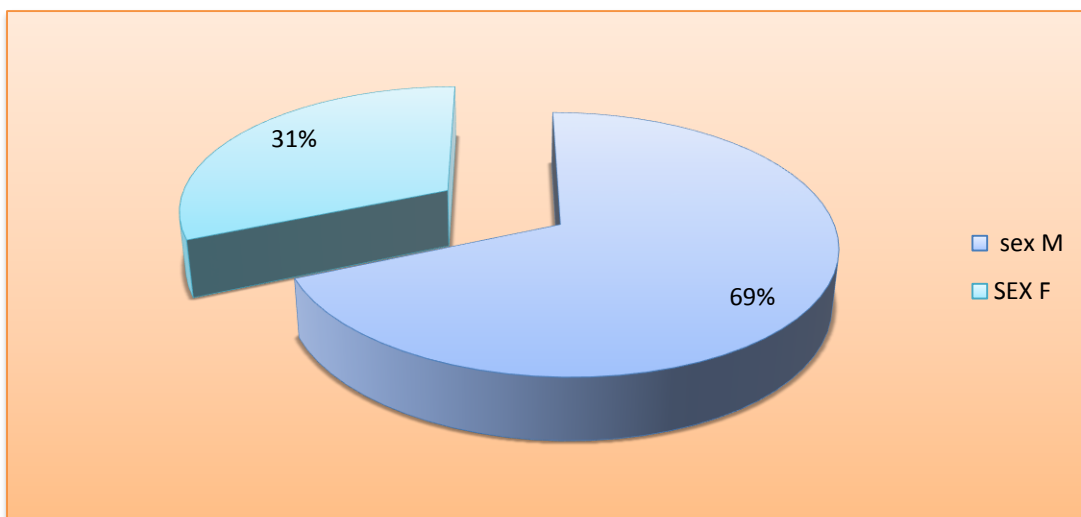


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe

C.Comorbidité :

- Un antécédent d'HTA a été trouvé chez 7 patients.
- Un antécédent de diabète a été objectivé chez 6 patients.
- Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 5 des patients.
- Un contact étroit avec les herbicides et les pesticides n'a été trouvé chez aucune personne.

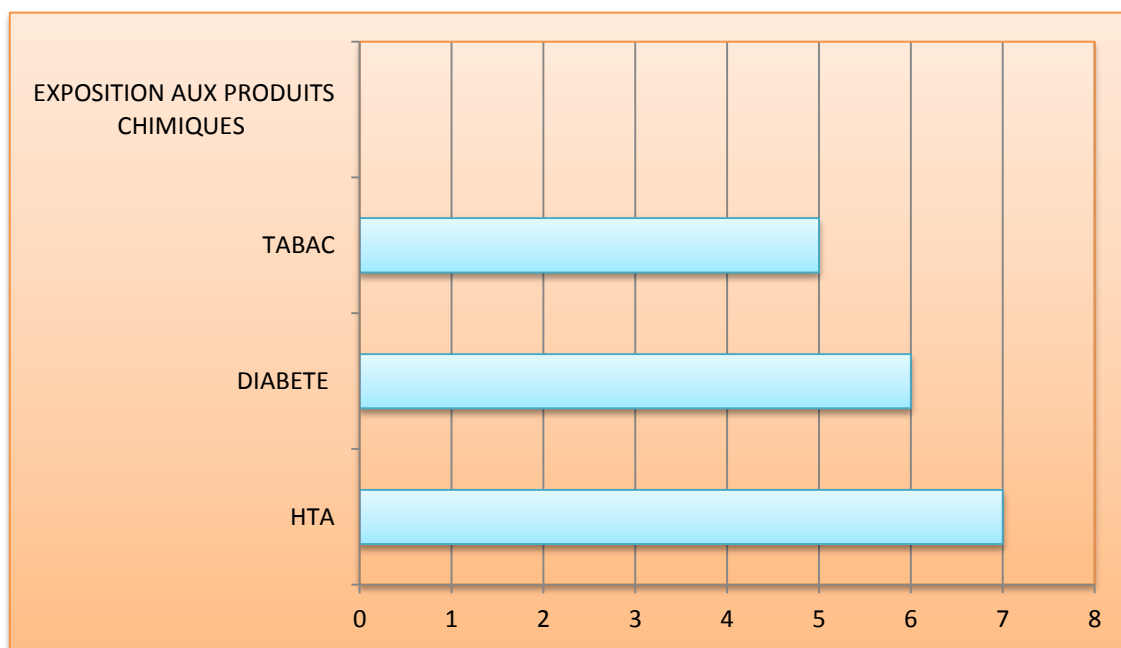


Figure 13 : Répartition des ATCD des patients

D. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge :

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âges faisait apparaître :

- Un pic de fréquence entre 60–69ans.
- Une prédominance masculine dans toutes les tranches.

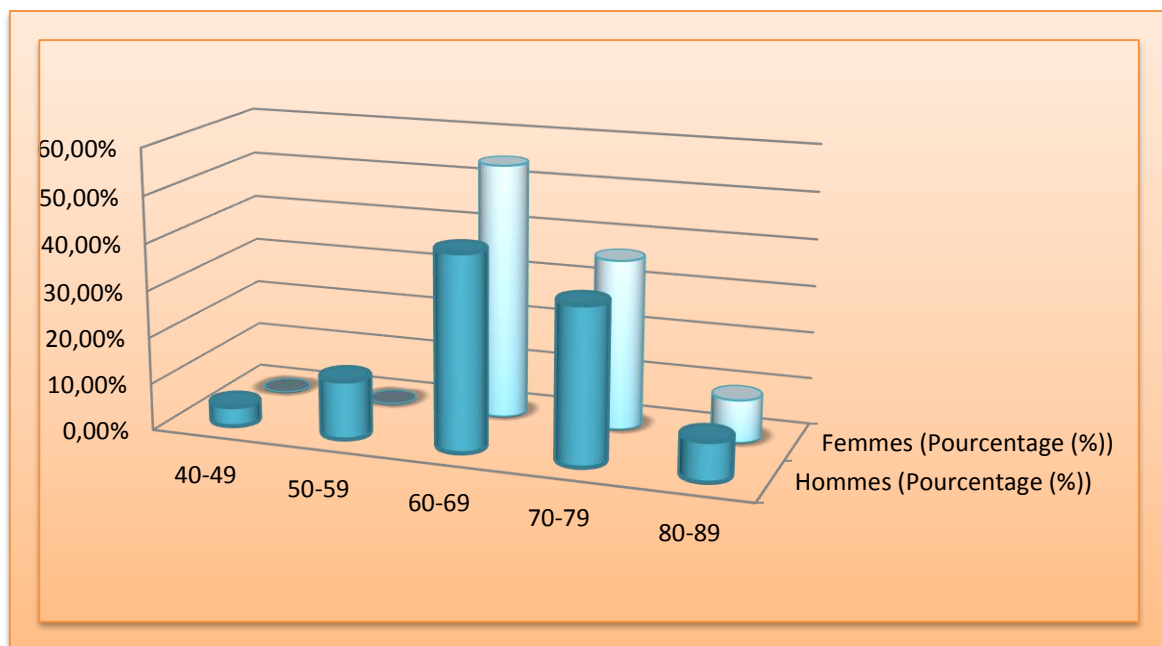


Figure 14: La répartition selon les tranches d'âge et le sexe

II. Aspects cliniques :

A. Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 5 mois avec des extrémités allant de 1 mois à 1 an.

B. Motif de consultation :

Dans notre série le principal motif de consultation était dominé par les douleurs osseuses ; rapportées chez 18 cas (51,42%). Ces douleurs sont de localisations variables, essentiellement lombaire. 2 cas des fractures vertébral ont été révélateurs de la maladie (5,55%).

Les manifestations neurologiques viennent en deuxième position chez 8 cas (22,86 %) essentiellement :

- Des sciatalgies et paraparésie (4cas).
- Paresthésies périphérique (2 cas).
- Paraplégies (2 cas).

Un tableau d'insuffisance rénale a révélé la maladie chez 4 patients.

Des manifestations hématologiques représentées par un syndrome anémique ont été retrouvées chez (3 cas) (8 ,33%).

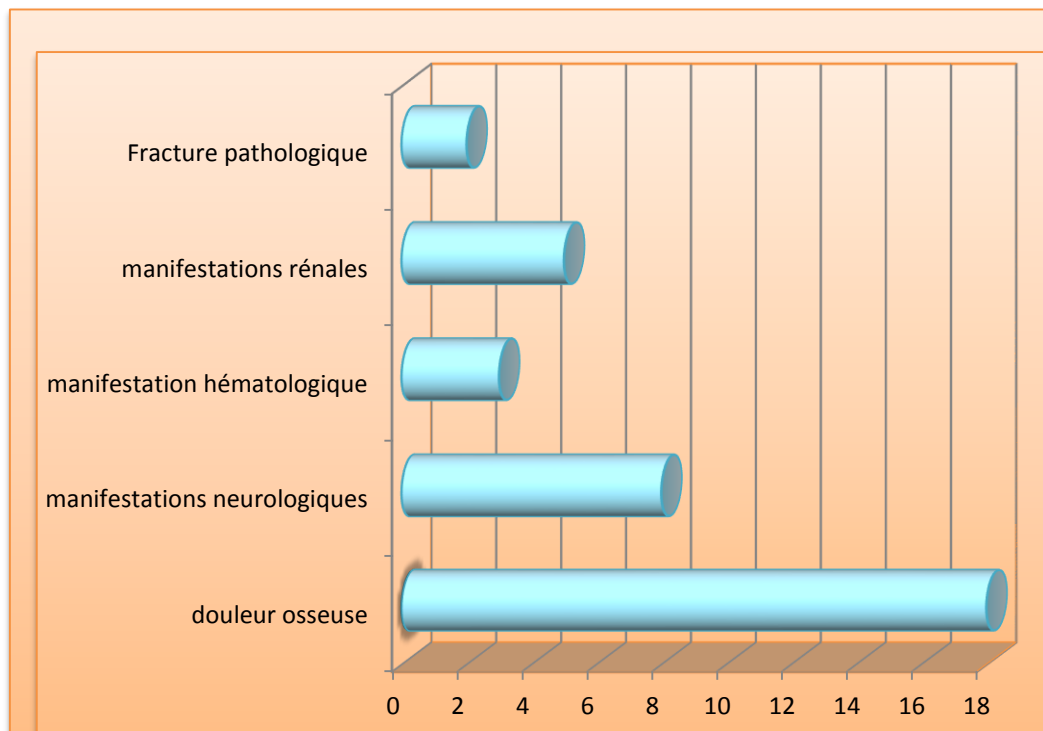


Figure 15 : la répartition selon les circonstances de découverte

C. Etat général :

L'état général de nos patients était évalué en se basant sur l'indice de performance (Performance status) comme décrit par les critères de l'ECOG (eastern cooperative oncology group). Le tableau 3 résume les résultats de cette évaluation.

Tableau 3 : résumant l'évaluation de l'état général des patients à l'admission

PS	PS :0	PS : 1	PS : 2	PS : 3	PS : 4
Nb des cas	1	11	15	5	3
Pourcentage %	2,85%	31,42%	42,85%	14,28%	8,57%

D. Manifestation clinique :

1) Manifestations générales :

Les signes généraux ont été retrouvés dans 11 cas soit 31,42 %, dominés par l'amaigrissement et l'asthénie.

2) Les manifestations infectieuses :

Les manifestations infectieuses ont été observées chez un seul cas sous forme des Brulures mictionnelles et une toux sèche.

3) Les Manifestations osseuses :

Les signes osseux sont objectivés chez 18 patients soit 51,42 %, dominés par : les douleurs osseuses diffuses dans 55,55 % des cas, puis axial dans 44,44% des cas.

Les fractures pathologiques (fracture vertébrale) ont été rapportées dans notre série chez 2 cas soit 5,71%.

4) Les Manifestations hématologiques :

Les manifestations hématologiques ont été objectivées chez 42,85% des patients, dominées par : Le syndrome anémique constaté dans 14 cas soit 40%.

Le syndrome hémorragique a été observé chez 1 seul cas (Purpura péri-orbitaire) soit 2,85%.

5) Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques ont été constatées chez 11 cas soit 31,42% dominée par une atteinte centrale chez 7 cas (63,63%) puis l'atteinte périphérique chez 4 cas (36,36%).

6) Manifestations thromboemboliques :

1 seul cas a présenté une thrombophlébite du membre inférieur gauche.

7) Manifestations liées à l'hypercalcémie :

Les signes cliniques liés à l'hypercalcémie ont été observé chez 1 seul cas, dominés par des signes digestifs (nausées, vomissements) et des douleurs osseuses.

Tableau 4: Résumant les principales manifestations cliniques relevées chez les patients de notre série

Les manifestations cliniques	Nb des cas	Pourcentage %
Manifestations Osseuses	18	51,42%
Manifestations générales	11	31,42%
Manifestations hématologiques	15	42,85%
Manifestations infectieuses	1	2,85%
Manifestation neurologique	11	31,42%
Manifestations thromboemboliques	1	2,85%
Signe d'hypercalcémie	1	2,85%

III. Aspect biologique :

A. Données hématologiques

1) Hémogramme :

a) Taux de l'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients était de 9,21 g/dl avec des extrêmes allant de 5,7 à 13,3 g/dl. L'anémie avec un taux d'hémoglobine < 10g/dl a été observée dans 19 des cas soit 54,28%.

Tableau 5 : montrant la répartition selon le taux d'hémoglobine

Taux d'Hb (g/dl)	<8	8-10	10-12	>12
Nombre des cas (n=35)	11	8	11	5
Le pourcentage %	31 ,43%	22,86%	31,43%	14,28%

b) Taux de polynucléaires neutrophiles :

Dans notre série aucun cas de neutropénie n'a été observé.

c) Taux de plaquettes :

Le taux de plaquettes moyen de nos patients est de $229.10^3/\text{mm}^3$ avec des extrêmes allant de 57.10^3 à $770.10^3/\text{mm}^3$.

Une thrombopénie (< $100000 /\text{mm}^3$) a été objectivée chez 7 patients soit 20 % des cas.

2) Myélogramme :

Une ponction sternale a été réalisée chez tous nos patients. Une plasmocytose médullaire significative $\geq 10\%$ a été retrouvée dans 100 % des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire plasmocytaire était de 35,66 % avec des extrémités allant de 10 à 80%.

Tableau 6 : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

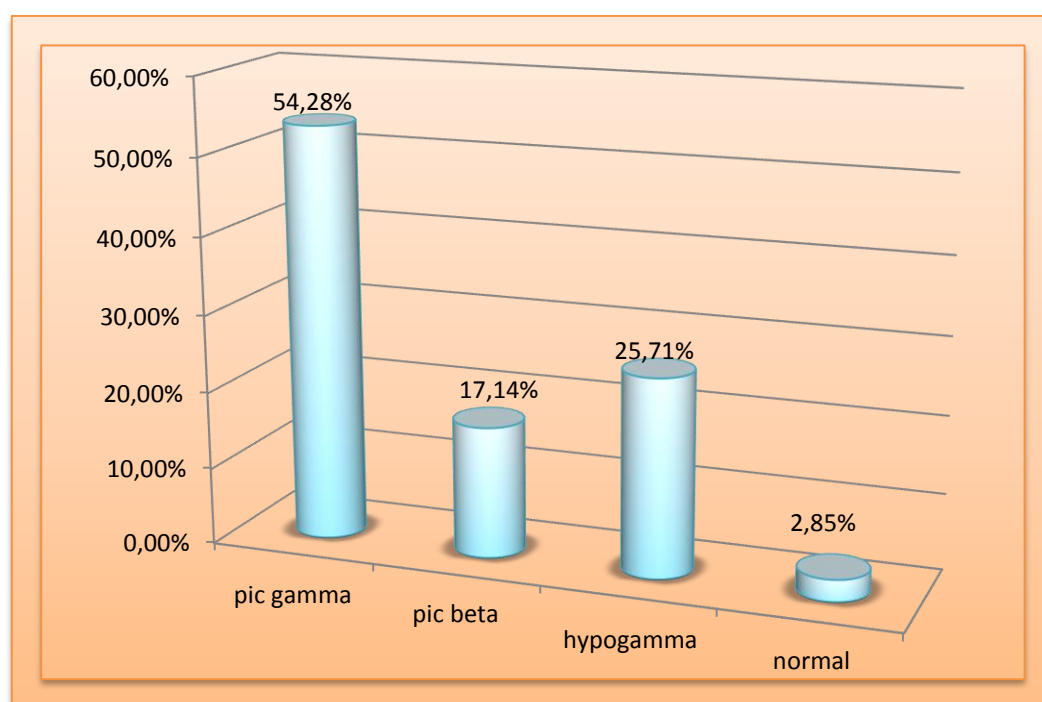
Infiltration médullaire	Nb des cas	Pourcentage %
< 10%	0	0%
10–30%	19	54 ,28%
30–60%	15	42,85%
>60%	1	2,85%

B. Données biochimiques :

1. Electrophorèse des protides sériques (EPP) :

L'analyse de l'EPP a montré la présence d'un pic monoclonal chez 71,42% des patients. Ce pic migrerait essentiellement dans la zone des gammaglobulines (54,28%), suivie de la zone des Bêtaglobuline (17,14%).

Dans 25,71% cas, l'anomalie trouvée était une hypogammaglobulinémie, alors qu'une EPP était normale dans un seul cas.

**Figure 16 : Répartition selon l'aspect électrophorétique :**

2. Immunoélectrophorèse des protides sériques (IEPP):

Une IEPP a été réalisée chez tous nos patients, montrant dans tous les cas la présence d'une protéine monoclonale (Tableau 7).

Dans plus de la moitié des cas, la gammopathie monoclonale était de type IgG, suivi des chaînes légères puis l'IgA.

Tableau 7: Répartition en fonction du type immunoglobuline monoclonale

IEPP	IgG		IgA		Chaînes légères	
	K	L	K	L	K	L
Pourcentage	48%	8%	4%	8%	4%	28%
	56%		12%		32%	

C. Bilan de retentissement et pronostic :

1. Calcémie :

Le taux de calcémie moyen de nos patients était de 111 mg/l avec des extrêmes allant de 72 à 176 mg/l. Une hypercalcémie > 115 mg/l a été notée dans 31,43 % des cas.

Tableau 8 : résumant la répartition du taux de la calcémie

Calcémie	< 100	100 < Ca <115	115 < Ca < 140	> 140
Nb de cas	12	12	8	3
Pourcentage	34,28%	34,28%	22,86%	8,57%

2. Fonction rénale :

Le taux de créatinine moyen était de 35,21 mg/l avec des extrêmes allant de 6 à 112 mg/l. L'insuffisance rénale (Créatinine > 20mg/l) a été observée chez 14 cas.

Tableau 9: résumant la répartition de la fonction rénale

Fonction rénale	Créatinine<20 mg/l	Créatinine >20 mg/l
Nb des cas	21	14
Pourcentage	60%	40%

3. Albumine :

Le taux d'albumine moyen était de 33,15 mg/l. une Hypo-albuminémie <35g/l a été noté chez 24 patients.

Tableau 10 : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie

Albuminémie (g/l)	<35 g/l	>35g/l
Nombre de cas	24	11
Pourcentage	68,57%	31,43%

4. Béta-2 microglobuline :

Une Béta-2 microglobuline> 3,5mg/l a été retrouvé chez 25 patients dont 13 d'entre eux avaient un taux > 5,5.

Tableau 11 : Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

β 2 Microglobuline (mg/l)	<3.5	3.5-5.5	>5.5
Nb de cas	10	12	13
Pourcentage	28,57%	34,28%	37,14%

5. LDH :

Le dosage a été réalisé chez 23 patients dont 8 avaient un taux augmenté.

IV. Aspect radiologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie de crâne de face et profil, des humérus et des fémurs de face, du gris costal, du bassin et de la totalité du rachis.

Une TDM et/ou IRM surtout médullaire et du bassin et/ou PET-Scan ont été demandées en fonction du contexte clinique.

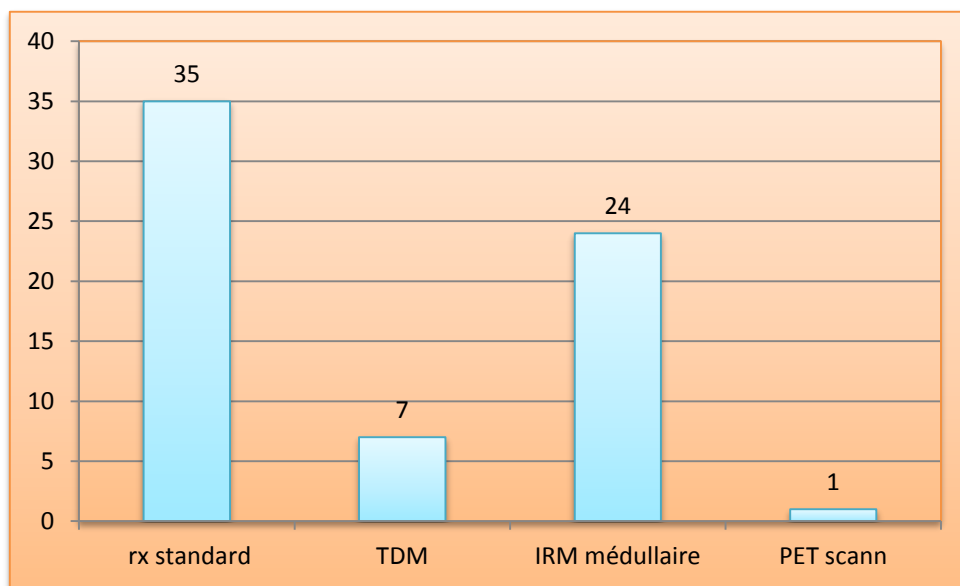


Figure 17:La répartition selon les techniques d'imagerie demandées

Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 69,69% des cas touchant essentiellement la voûte crânienne, le bassin et le rachis. La lésion caractéristique était une lacune à l'emporte-pièce de différente taille.

Une déminéralisation diffuse a été notée dans 33,33% des cas.

Des tassements/compressions vertébrales ont été observés chez 14% des cas.

Un aspect radiologique de plasmocytome est trouvé chez un seul cas.

V. Pronostic : selon l'index pronostique international

Selon l'index pronostique international (ISS), 37,14% avaient un ISS à III alors que 34,28 % avaient un ISS à II et seulement 28,57% ont été un ISS I.

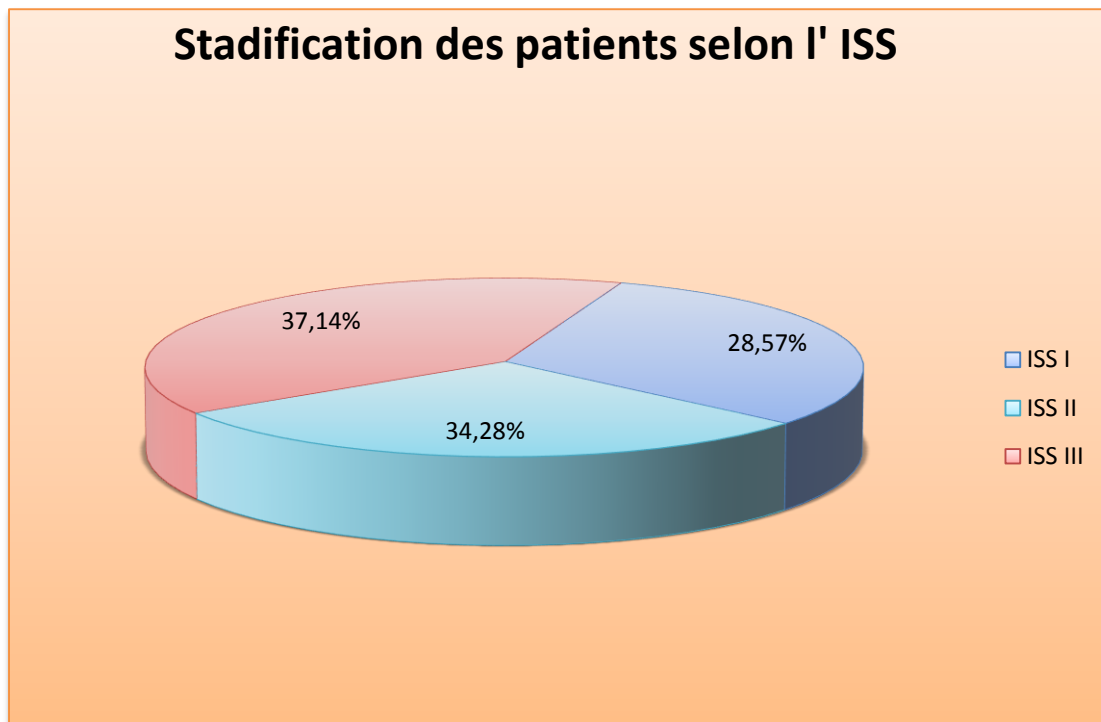


Figure 18: Répartition des patients selon la classification de l'ISS

VI. Aspects thérapeutiques

A. TRAITEMENT

1. TRAITEMENT DE FOND :

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez 33 patients soit 94,28%, 2 patients ont décédés avant de prélever le traitement. Le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge, de l'état général et la disponibilité des produits. Le tableau 12 résume les protocoles utilisés dans notre série.

Tableau 12 : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Protocole de chimiothérapie	Nb des cas	Pourcentage
VTD	7	21,21%
CTD	17	51,51%
VCD	6	18,18%
MPT	2	6,06%
RD	1	3,03%

VTD : bortézomib –Thalidomide –Dexaméthasone

CTD : Cyclophosphamide–Thalidomide– Dexaméthasone

VCD : Bortézomib–Cyclophosphamide– Dexaméthasone

MPT : melphalan–prednisone–thalidomide

RD : REVLIMIDE–dexaméthasone

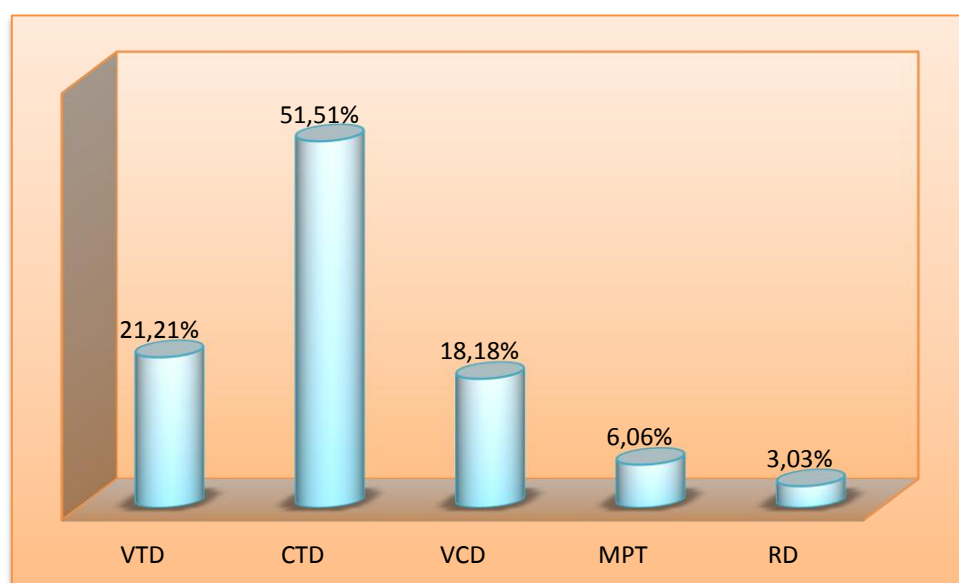


Figure 19 : Répartition des différents protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} intention.

2. Traitement symptomatique :

a. l'anémie :

La prise en charge de l'anémie symptomatique a fait appel :

- Transfusions de culots globulaires phénotypé au début du traitement
- A partir du 3^{ème} cycle de la chimiothérapie, le traitement a fait appel aux agents stimulant l'érythropoïèse en cas de persistance de l'anémie.

b. maladie osseuse :

i- Traitement des douleurs osseuses :

– Des antalgiques de palier II, et les opioïdes ont été administré en fonction de l'intensité de la douleur.

- La radiothérapie à visé antalgique a été utilisée chez 3 patients.
- Tous nos patients ont bénéficiés d'un traitement par biphosphonates.

ii- Traitement des fractures pathologiques :

Il a fait appel à un traitement orthopédique ou un traitement chirurgical : l'enclouage centromédullaire, l'embrochage centromédullaire, le remplacement prothétique, le vissage.

iii- Traitement des compressions médullaires :

- La laminectomie a été réalisée en urgence chez 3 patients.
- Une radiothérapie à compléter le traitement des compressions médullaire dans 2 cas.

c. l'hypercalcémie

La gestion de l'hypercalcémie chez nos patients a fait appel principalement à une hyper hydratation, une corticothérapie (la Dexamethasone) et les biphosphonates.

d. l'infection :

– Tous les patients qui ont une hypogammaglobulinémie ou bien traités par les inhibiteurs du protéasome et/ou immuno-modulateurs ont bénéficié d'un traitement anti-infectieux prophylactique :

- Anti-pneumocystose
- Anti-herpes

– Pour les patients qui ont présenté un syndrome fébrile, Une antibiothérapie probabiliste, à base d'amoxicilline-acide clavulanique et de la ciprofloxacine, après la réalisation des prélèvements bactériologiques a été prescrite avec adaptation par la suite en fonction des résultats de l'antibiogramme.

– Les patients qui ont présenté des infections à répétition avec hypogammaglobulinémie ont bénéficié de perfusion d'immunoglobulines polyvalente.

e. Insuffisance rénale :

La prise en charge de l'insuffisance rénale a fait :

- Hyperhydratation par du sérum physiologique
- Corticothérapie
- Traitement de fond
- Le recours à une dialyse était limité à 2 patients.

f. la prophylaxie anti-thrombotique :

Tous nos patients ont bénéficié d'une prophylaxie anti-thrombotique, à base d'aspirine. L'utilisation des Héparines de bas poids moléculaire a été réservée pour les patients avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

B. Réponse au traitement :

1. La réponse à la 3^{ème} cure de traitement :

Les patients ont été évalués selon Les critères uniformisés en 2006 et permettent de distinguer une sCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Rémission) ou PR (Partial Rémission). La réponse thérapeutique de nos patients à la 3^{ème} cure était en faveur d'une réponse partielle et très bonne réponse partielle dans 82,85% des cas.

Tableau 13 : évolution sous traitement à la 3-ème cure

Evolution à la 3-eme cure	Nb de cas	Pourcentage
Très bonne réponse partielle	17	48,57%
Réponse partielle	12	34,28%
Stabilité : progression	4	11,43%
Décès	2	5,71%

2. La réponse à la fin du traitement :

La réponse thérapeutique de nos patients à la fin de traitement était en faveur d'une réponse partielle et très bonne réponse partielle dans 77,14 % des cas. L'échec thérapeutique chez 5 cas soit 14,28 % par progression rapide du MM.

On a eu 3 décès avant la fin du traitement (2 par embolie pulmonaire et un par l'infection).

Tableau 14: évolution à la fin du traitement

Evolution à la fin du traitement	Nb de cas	Pourcentage
≥ Très bonne réponse partielle	19	54,28%
Réponse partielle	8	22,86%
Maladie progressive	5	14,28%
Décès	3	8,57%

C. Evolution :**1. Survie sans progression :**

Après un suivi médian de 30 mois, la survie sans progression est de 42,85%, 12 patients soit 34,28 % ont présenté une rechute de leur maladie. Le délai de la rechute varie de 10 mois à 52 mois.

Tableau 15 : pourcentage des patients en rechute thérapeutique

	En rémission	Rechute	Décès
Nombre des cas	15	12	8
Pourcentage%	42,85%	34,28%	22,86%

2. Survie globale :

Après un suivi médian de 30 mois, la survie globale est de 60 %. On a eu 14 décès dont les principales causes étaient :

- Les complications infectieuses chez 6 cas (dont 4 ont décédé par pneumopathie, une par neutropénie fébrile et l'autre par érysipèle compliqué d'état de choc septique)
- La progression de la maladie chez 3 cas
- Les complications thrombotiques (embolie pulmonaire) chez 2 cas
- 1 cas a perdu de vu puis admis après 6 mois dans un tableau de dénutrition et DSH.
- 1 cas par état de choc cardiogénique sur insuffisance cardiaque
- 1 cas par Leucémie lymphoïde chronique.

3. Chimiothérapie 2ème ligne :

Chez les patients en échec thérapeutique et en rechute, un traitement de 2ème ligne a été administré. Le choix du protocole était en fonction :

- Traitement initial
- Délai de la rechute
- L'état général du patient.

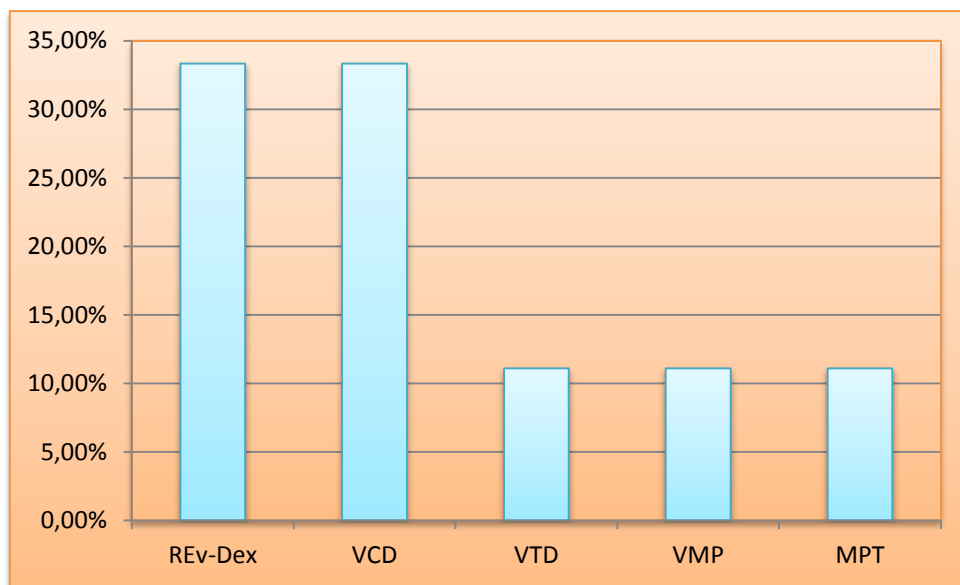


Figure 20 : Traitement de 2ème lignée

DISCUSSION

I. Les aspects épidémiologiques :

A. Incidence :

Le MM représente 1 % de tous les cancers et 12 % des cancers hématopoïétiques (53, 54,55). Il est responsable de 1–2% des décès par cancer dans le monde occidental. Il s'agit de la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après le lymphome non hodgkinien (56,57).

Selon les dernières statistiques de l'Observatoire mondial du cancer (GLOBOCAN), il y avait environ 160 000 cas de MM dans le monde en 2018, représentant 0,9 % de tous les diagnostics de cancer (58).

En 2018, environ 106 000 personnes dans le monde ont péri du MM, ce qui représente 1,1 % de tous les décès par cancer (58).

Aux États-Unis, on estime que 12 800 personnes périront en 2020 à cause du MM, ce qui représente 2,1% de tous les décès par cancer. Alors que l'incidence a augmenté au cours des dernières décennies, la mortalité a diminué en raison de la survie considérablement accrue. La mortalité actuelle de 3,3/100 000 est de 18 % inférieure au pic de 4,0/100 000 en 1994. Cela reflète une augmentation de 2,27 fois de la survie à 5 ans au cours des dernières décennies, de 23,7 % en 1976 à 53,9 % en 2016 (59).

En France, en 2018, son incidence annuelle ajustée est de 5 440 cas soit 5,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Son incidence est en augmentation. Sa prévalence annuelle est de l'ordre de 16 000 patients. (60)

En Europe et en Océanie, des chiffres de 2 à 4 nouveaux cas/100 000 habitants sont enregistrés. En revanche, le MM est moins fréquent dans la population asiatique, avec des taux de prévalence de 1,5/100 000 au Japon, en Chine et en Inde (61).

De plus, on remarque que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles, en Californie, l'incidence des hommes noirs est de 9,8 / 100 000 contre 4,3 / 100 000 pour les hommes blancs (11).

Au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue en raison de l'absence d'enregistrement national de la pathologie tumorale. Cependant, selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence du MM en 2005 était de 2,12 pour 100 000 hommes et de 0,94 pour 100 000 femmes (62).

B. Âge :

L'incidence du MM augmente avec l'âge et l'impact du MM sur la santé publique augmentera au cours des prochaines années du fait du vieillissement de la population (63,64). L'âge moyen actuel est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières (65,66). Les patients hospitalisés appartiennent principalement à la tranche d'âge 60 à 75 ans, avec moins de 2 % ont un âge inférieur à 40 ans et 3 % de plus de 80 ans au diagnostic, avec une incidence exceptionnelle chez les adolescents et les jeunes adultes.

Dans notre série, (consacrée aux patients unfit pour un traitement intensif), les patients avaient un âge moyen de 68,6 ans, avec les extrêmes 45 et 89 ans et un pic de fréquence entre 60–69 ans. Par rapport à la littérature on est très proche de ceux des séries de Leleu.X, Facon.T. (France), de Kristinsson.SY et al (suède) et Brahem.M et al (tunisie).

Nous pouvons conclure que l'atteinte préférentielle des sujets âgés est due aux modifications physiologiques anatomiques liées à l'âge et à la plus grande fréquence des polymédications et aux maladies chroniques associées.

Tableau 16 : Répartition de l'âge moyen selon les auteurs

Auteurs	Pays	Age moyen
Leleu.X, Facon. T (67)	France	70 ans
Brahem.M et al (68)	Tunisie	66 ans
Bahamida.B, Saidani.M et al. (69)	Algérie	52 ans
Kyle.RA et al (70)	USA	61.5 ans
Kristinsson.SY et al (71)	Suède	70,5 ans
Notre série	Maroc (Meknès)	68,6 ans

C. Sexe :**Tableau 17: la distribution selon le sexe dans différentes séries de MM**

Auteurs et pays	Pays	Sexe ratio (H/F)
M. Kleber (72)	Allemagne	2,7
R. Khan (73)	USA	1,3
S. Jung (74)	Corée	1,6
N.li (75)	Chine	0,96
Bahamida (76)	Algérie	2,3
Meryem el yaaqoubi (77)	Maroc (Meknès)	2
Notre série	Maroc (Meknès)	2,18

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître une prédominance masculine nette, avec un sexe ratio (H/F)

de 2,18 rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature notamment Bahamida, Meryem el yaaqoubi et s'opposant la série de M.Mayara.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que notre étude était réalisée en milieu militaire où le personnel est majoritairement masculin.

D. Comorbidités :

Jusqu'à présent, la cause du MM n'est pas entièrement comprise. L'exposition aux rayonnements ionisants, aux pesticides agricoles, l'exposition au benzène, l'obésité, la prédisposition familiale et les anomalies cytogénétiques ont été incriminés, (93-94)

Dans notre étude, 14,28 % de nos patients sont tabagiques, et la notion de prise de plantes n'a été trouvée chez aucune personne.

II. Diagnostic positif :

A. Les caractéristiques cliniques :

1. Le délai diagnostic :

Selon Bataille, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de MM a été évalué dans 194 cas, avec une moyenne de 5,5 mois (95). Dans une série de 98 cas étudiés dans le service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, le DDC était de 12 mois (96). Il était de 8 mois dans une étude de 194 cas réalisée dans le Service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hôpital 20 Août de Casablanca. (97)

Dans notre série, le délai entre l'installation des premiers symptômes et le diagnostic du myélome multiple était de 5 mois, très proche de série de bataille

2. Signes généraux :

L'asthénie, l'anorexie et la perte de poids surviennent fréquemment au moment du diagnostic et même en l'absence d'hypercalcémie, couplés aux douleurs osseuses, ils font de beaucoup de malades atteints de myélome des grabataires (99).

La fièvre peut se voir sous forme de fébricule, mais elle est rarement importante prenant un aspect ondulant, oscillant ou intermittent. Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est urgent (98).

L'impotence fonctionnelle qui résulte de la détérioration de l'état général (associée aux douleurs osseuses) a une valeur pronostique péjorative (Performance Status).

Dans notre série, 11 cas soit 31,42 % avaient des signes généraux. Le PS de l'ECOG était ≥ 2 dans près de 65,7 % des cas.

3. Les manifestations ostéoarticulaires :

➤ Les douleurs osseuses :

Les douleurs osseuses surviennent fréquemment et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes persistante, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau axial : rachis, bassin et thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant rebelle aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse.

Ces douleurs qui constituent le principal symptôme fonctionnel et peuvent s'expliquer par l'importance du pouvoir ostéolytique, couplées le plus souvent à l'asthénie et à la cachexie aggravant le tableau clinique.

Ces douleurs entraînent parfois une impotence fonctionnelle et peuvent avoir des conséquences psychologiques non négligeables avec une valeur pronostique importante.

Tableau 18: résumant la Fréquence des douleurs osseuses dans les différentes séries.

Auteurs	Douleurs osseuses
Kyle (70)	68%
Bataille.R(78)	70%
Koffi.K. G (79)	66%
El Mezouar (11)	63,7%
El Khalifa.Y (80)	57,14%
Notre étude	51,42 %

Dans notre série, les douleurs osseuses sont assez fréquentes (51,42%), dont les formes diffuses touchent 55,55 % des cas alors qu'elles sont axiales dans 44% de cas.

Nos résultats rejoignant la série de IDRISIA AZROUF (101) et s'opposant aux données de la littérature dans lesquelles la plupart des auteurs sont unanimes que le siège principal des douleurs est rachidien en particulier le rachis lombaire (107) (108) (109).

➤ Fractures pathologiques :

Les fractures pathologiques sont une complication classique des MM. Le taux de fractures étaient neuf fois plus élevés que prévu dans la population générale (102 ; 103). Le squelette périphérique est rarement touché (seulement 22% de l'ensemble des fractures) (104). Le site de fracture spontanée le plus fréquent est le rachis thoraco-lombaire (55 à 70 % des cas) (105). Des facteurs de risque ont été retrouvés notamment :

- Le stade III de la maladie
- L'hypercalcémie
- La prise de corticostéroïdes
- La chimiothérapie (104)

Dans notre série, les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 14%, Nos résultats rejoignant ceux retrouvés dans la littérature.

Tableau 19 : Fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Auteur	Pourcentage
Koffi. G.K (79)	10%
A. Boutaya ET AL (81)	7.4%
Benyaich (100)	13%
Brahem.M et al, Tunisie (68)	10.6%
Ndomocrah.A et al, Bangui (82)	6.7%
Ngoné.G (83)	18.2%
Meryem el yaagoubi (77)	8,33%
Notre série	14%

• Les tuméfactions osseuses n'ont pas été rapportées dans notre étude.

4. Les manifestations hématologiques :

a) Syndrome anémique :

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 microenvironnement 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 syndrome anémique est marqué surtout par une pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée d'effort, précordialgie ...

Dans notre série l'anémie clinique était présente chez 40 % des cas faite d'asthénie, de pâleur cutanéomuqueuse et dyspnée. Ce résultat est compatible avec l'étude Ndomocrah.A (82), très proche de l'étude meryem el yaaqoubi 42% et un peu concordant avec l'étude Duvaferrier.D (85), où le syndrome anémique touché 22,5% des cas.

Tableau 20: Fréquence du syndrome anémique dans différentes séries

Auteurs	Syndrome anémique
Bouaouad.M (84)	70%
Ndomocrah.A et al (82)	40%
Duvaufferrier.D et al (85)	22,2%
Bouataya.A et al (81)	37%
Meryem el yaaqoubi (77)	42%
Notre serie	40%

b) Le syndrome hémorragique :

Les troubles de l'hémostase sont inconstants (15 %) et reflètent l'évolution tardive de la maladie. Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Les hémorragies viscérales sont rares.

Parmi les principales causes, nous citons :

- La thrombopénie : d'origine centrale due à une infiltration plasmocytaire.
- La thrombopathie : qui est un déficit qualitatif de la fonction plaquettaire lié à l'activité immunologique de la protéine monoclonale dirigée contre une glycoprotéine de membraneplaquettaire (complexe GPIIb/IIIa ou GPIb).
- Une activité immunologique de la protéine monoclonale, dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII).
- Un déficit électif du facteur X, dû à l'amylose AL qui est une cause du déficit acquis en facteur X par une probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes (106). Les patients peuvent présenter des symptômes hémorragiques graves et potentiellement mortels. Les traitements intensifs de la prolifération plasmocytaire semblent pouvoir améliorer ce déficit (107)

Dans notre série, Le syndrome hémorragique a été constaté chez seulement 2,85 % des cas.

5. Atteinte rénales :

Cause majeure de morbidité au même titre que les lésions osseuses, elle est présente chez environ 50% des patients atteints du MM au diagnostic, à des degrés divers. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87% des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines et de protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux.

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies (109), (110), (111).

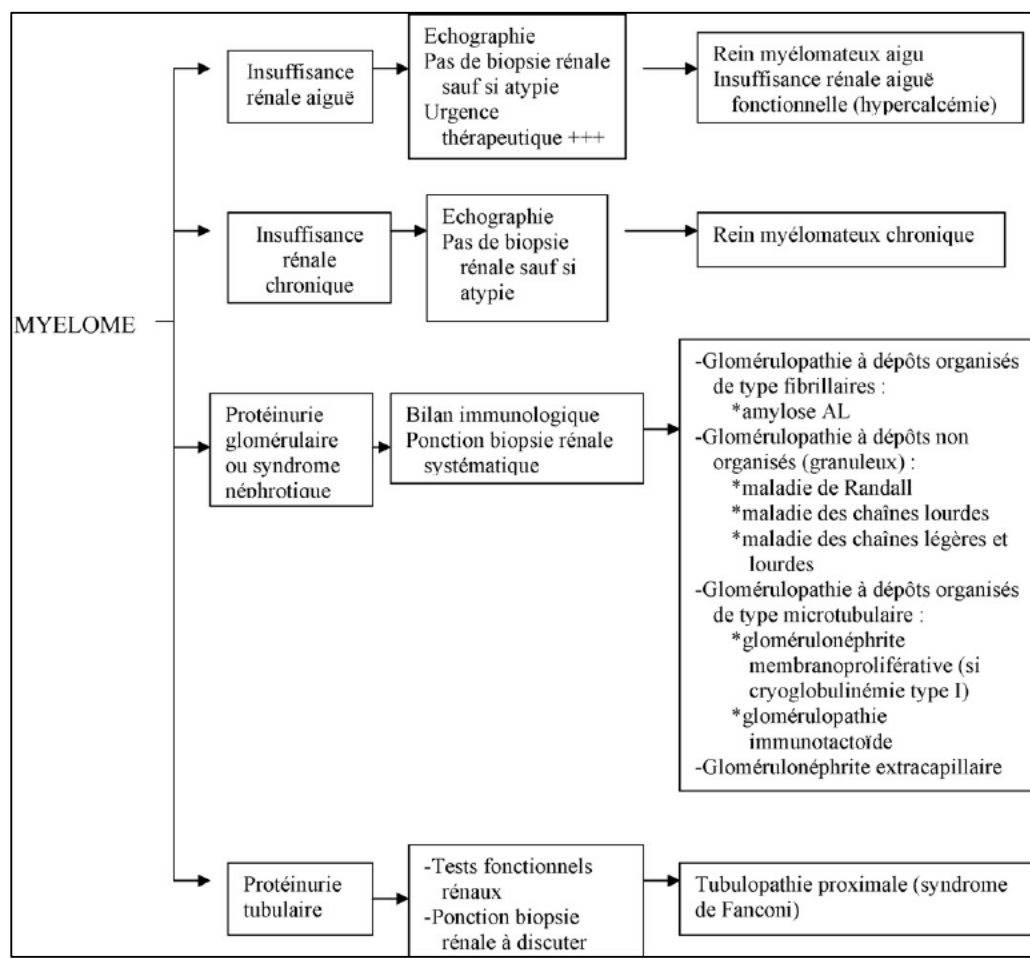


Figure 21 : Orientation diagnostique devant une atteinte rénale dans le cadre d'un myélome. (112)

La biopsie rénale n'est pas nécessaire et n'est réalisée que si la responsabilité du myélome dans l'atteinte rénale est suspectée, ou si une albuminurie supérieure à 1 gramme par jour fait évoquer un dépôt glomérulaire de chaînes légères ou une amylose.

Cependant, celle-ci sera recherchée dans un autre site moins hémorragique comme les glandes salivaires accessoires.

Dans notre étude, l'insuffisance rénale est une complication retrouvée dans 40% des cas au diagnostic.

Tableau 21: l'insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Pourcentage de l'IR
Ndomocrah.A, et la (82)	40%
Bouataya.A, et al (81)	19%
Ngoné.G (83)	27%
Lee.H et al (86)	23%
Meryem el yaaqoubi (77)	30%
Notre série	40%

6. Sd infectieux :

La prédisposition aux infections est l'une des morbi-mortalités de la maladie du MM.

La présence de plasmocytes malins anormaux dans la moelle osseuse entraîne une inhibition des fonctions immunitaires normales, comme la production d'anticorps spécifiques aux antigènes (reflétée par une hypogammaglobulinémie polyclonale). A cet affaiblissement de l'immunité humorale s'ajoute l'inhibition de la lymphopoïèse B et l'inhibition des fonctions des lymphocytes T. Par conséquent, Les patients atteints de myélome sont particulièrement vulnérables aux infections virales, mais surtout bactériennes ; respiratoires (50% des cas ; Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae), rénales (30% des cas ; Escherichia coli, Pseudomonas sp, Proteus sp, Klebsiella) ou systémiques (8% des cas). Cependant, en raison des neutropénies fréquentes (liées à la maladie elle-même ou au traitement) et parfois des cathéters implantables, tous les types d'infections, y compris les bactéries et les champignons, sont retrouvés dans le myélome (113).

L'incidence de l'infection lors d'un MM au diagnostic varie selon les études de 15 à 22.7% des cas (114). Dans notre série un seul cas a présenté une infection au diagnostic sous forme de brûlures mictionnelles et toux sèche.

7. Syndrome d'hyperviscosité :

Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le MM ; exceptionnel avec l'IgG, qui est monomérique, plus fréquent avec l'IgA (dimérique), très fréquent avec l'IgM (pentamérique). Il s'observe lorsque la composante monoclonale dans le sérum est très élevée.

Le syndrome d'hyperviscosité plasmatique (SHV) est une urgence thérapeutique médicale dont le diagnostic est suspecté devant la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques. Le diagnostic est confirmé par la mesure de la viscosité plasmatique à l'aide d'un viscosimètre. Dans un contexte évocateur, la réalisation d'un fond d'œil peut s'y substituer, les anomalies observées étant directement corrélées à l'élévation de la viscosité. (115)

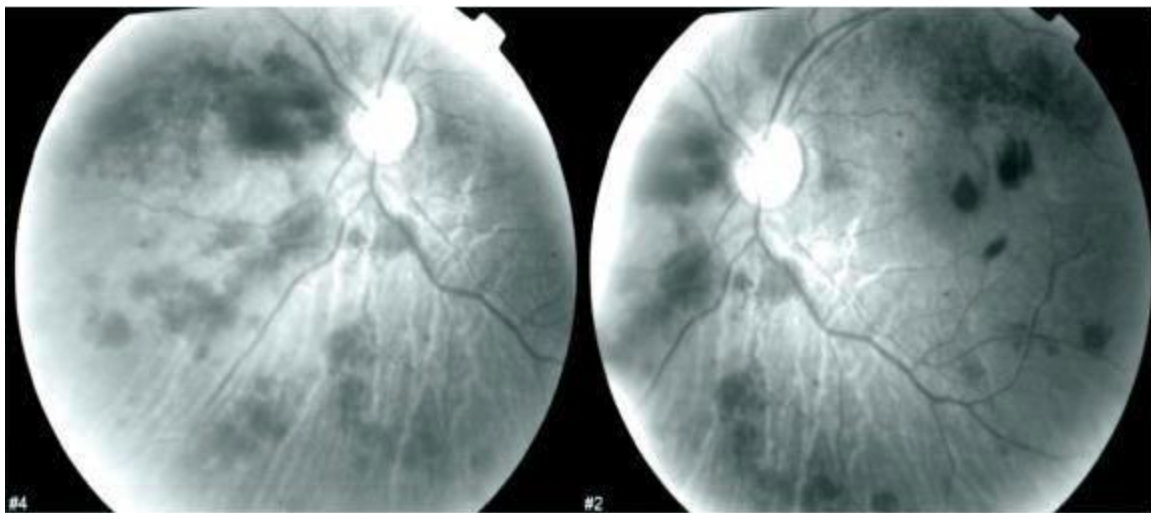


Figure 22 : Fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine : dilatations veineuses, nombreuses hémorragies rétinienne disséminées. (116)

En plus des traitements spécifiques du myélome, Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué.

L'hyperviscosité doit être prise en compte dans l'interprétation des bilans biologiques. En effet, l'anémie peut être accidentellement aggravée par le mécanisme d'hémodilution. Par conséquent, les transfusions sanguines ne doivent être effectuées qu'en cas d'urgence et avec prudence. (117) (118)

Dans notre série aucun cas de syndrome d'hyperviscosité n'a été retrouvé.

8. Les manifestations neurologiques :

a. Les manifestations neurologiques centrales :

L'atteinte neurologique est généralement caractérisée par une compression de la MO associée à des fractures vertébrales, une épидурite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparait brutalement et peut provoquer :

- un syndrome rachidien,
- un syndrome lésionnel avec radiculalgie,
- et/ou un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et sphinctériens).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une IRM médullaire. Celle-ci permet de déterminer l'étiologie du trouble et d'aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

Il peut également s'agir d'un syndrome confusionnel, d'altération de la vigilance, de déséquilibre ou d'atteinte des nerfs crâniens. Les paralysies oculomotrices et l'exophtalmie peuvent être présentes (119, 120, 121 ,122).

b. Les neuropathies périphériques :

Il s'agit principalement de neuropathies sensorimotrices périphériques distales qui sont rares (123), dont la fréquence dépend du type de MM.

Dans le MM ostéolytique, elles sont notées dans 5% des cas, dans le MM ostéocondensant dans 30% à 50% des cas et au cours du plasmocytome solitaire dans 20% des cas.

Cependant, une polyneuropathie iatrogène est souvent diagnostiquée après la prise de thalidomide ou de bortézomib. Si les troubles sensoriels ou moteurs sont très importants, la dose du produit doit être réduite ou arrêtée.

Selon Walsh (124), la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. Dans notre série nous les avons constatées dans 31,42% des cas.

9. Atteinte thromboembolique :

Il existe de nombreuses raisons pour lesquelles les patients présentent un risque élevé de thrombo-embolie (incidence de 3 à 10 % des cas) :

- La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes malins,
- La sécrétion d'une immunoglobuline dont les propriétés sont pro-thrombotiques,
- Patients souvent âgés,
- L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques pendant le traitement,
- La mobilité réduite des patients suite à des complications osseuses (fractures, tassements vertébraux...)
- Existence de syndrome néphrotique, (126)
- Et l'utilisation de chimiothérapies telles que les anthracyclines, dexaméthasone a forte dose et d'IMiD (thalidomide et lénalinomide). Lors de l'utilisation de ces agents thérapeutiques, il est nécessaire de prévenir le risque

thromboembolique par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire, selon les risques estimés de thrombose (125).

Dans notre série les manifestations thromboemboliques ont révélé la maladie dans 2,86 % des cas. Nos résultats proches avec les données de la littérature.

10. Manifestations liées à l'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est une complication fréquente du MM (2/3 des cas). Parfois elle peut être à l'origine de signes évocateurs :

- Signes généraux : déshydratation.
- Signes digestifs : douleurs abdominales, constipation, perte d'appétit et vomissement.
- Signes neurologiques et psychiques : troubles confusionnels, obnubilation voire coma.
- Syndrome polyuro-polydipsique.
- Insuffisance rénale.

Tableau 22 : L'incidence de l'hypercalcémie selon les auteurs.

Auteurs	Hypercalcémie
Kyle (70)	30%
Bataille.R (78)	27%
Benyaich.J(100)	46,6%
Bouaouad (84)	35%
Notre série	31,43 %

B. Le profil biologique :

1. Les données hématologiques :

a) Hémogramme :

a.1. Répartition selon la valeur d'Hb :

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 (127).

Dans notre série, l'anémie ($Hb < 10g/dl$) est présente dans 54,28% des cas, un résultat proche de la série ozaki et al (52,7% des patients) (89*) et un peu moins que l'étude tunisienne de Bouataya (87% des cas), Leleu (72% des cas), Bouaouad (70% des cas). En Afrique sub-saharienne le taux d'anémie paraît trop bas comme le montre l'étude de Ndomocrah.A et al (82) menée en Afrique central (seulement 40% des patients présente une anémie).

a.2. Répartition selon la valeur des plaquettes

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie, observée à la phase avancée de la maladie. Elle résulte d'une insuffisance de production médullaire (128).

Une étude réalisée par Kyle et al (70), a montré que 13% des patients avaient une thrombopénie.

La thrombopénie était présente chez 6,7% des patients dans l'étude de Ndomocrah.A et al (82), chez 33,3% des cas dans l'étude de Bouataya.A et al (81) et chez 22,7% des cas dans l'étude de Ngoné.G (83).

Dans notre série 20 % des patients présentaient une thrombopénie au moment du diagnostic, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

Tableau 23 : Pourcentage de la thrombopénie rapportée par différentes études

Auteurs	Thrombopénie
Kyle et al (70)	13%
Bouataya.A, et al (81)	33 ,3%
Ndomocrah.A et al (82)	6,7%
Ngoné.G (83)	22 ,7%
Notre série	20%

b) Myélogramme :

Le myélogramme permet une évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et représente une étape décisive dans la démarche diagnostique du myélome multiple (129). Cependant, il est essentiel de comparer les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques. La biopsie est indispensable pour le myélome multiple avec moelle osseuse fibreuse, et notamment lors du myélome multiple ostéosclérosant ; Dans ces situations l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante (130).

Tableau 24 : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Myélogramme			
	<10%	10–30%	30–60%	>60%
Bouataya.A, et al (81)	24%	26%	50%	–
Makni.H et al (87)	0%	55%	30%	15%
Bouaouad.M (84)	–	22,5%	40%	17,5%
Meryem el yaaqoubi (77)	8.33%	25%	55,56%	11 ,11%
Notre serie	0%	54 ,28%	42,85%	2,85%

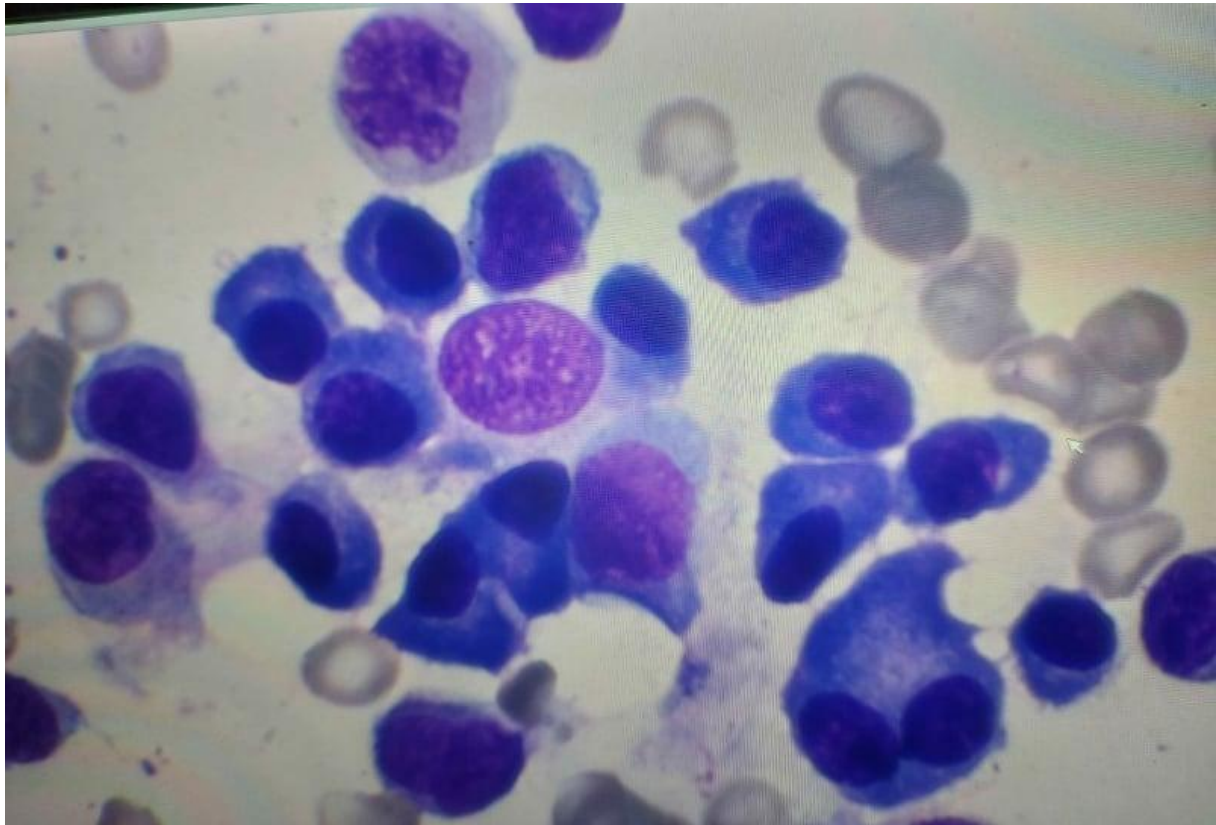


Figure 23 : Plasmocytes anormaux, binucléés, observées sur un frottis sanguin coloré au MGG (Image du laboratoire d'hématologie HMMI).

2. Le bilan protidique

a) L'électrophorèse de protéine sérique :

La synthèse des immunoglobulines monoclonales est une propriété fondamentale des cellules myélomateuses.

La présence de cet excès d'immunoglobuline peut être mise en évidence par la découverte d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et d'un taux de protides circulants augmenté.

Dans les cas de myélome à chaîne légère ou en cas d'activité cryoglobulinique de l'immunoglobuline, la VS est normale. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit et symétrique correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA migrant dans la zone des γ -globulines, des β -globulines, plus rarement des α_2 -globulines. La présence d'une protéine monoclonale sérique est responsable d'une hyperprotidémie. Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle et isolée est une hypogammaglobulinémie, souvent sévère.

Néanmoins, en cas de forte production de chaînes légères, ou en cas d'insuffisance rénale, les chaînes légères apparaissent dans le sérum et sont visualisées à l'électrophorèse sous forme d'un pic.

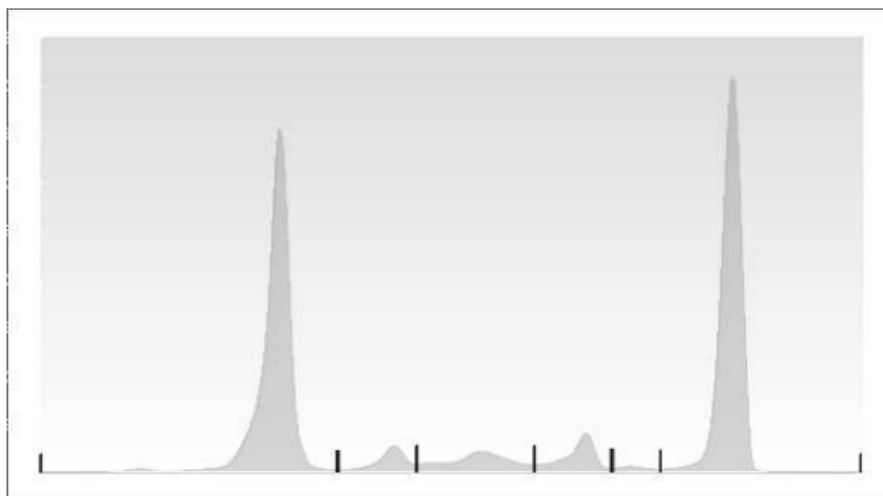


Figure 24 : Présence d'une bande d'aspect monoclonale migrant dans la zone des gammaglobulines (Image du laboratoire d'hématologie HMMI).

Dans notre série un pic monoclonal a été retrouvé de façon variable chez 71,42 %, avec prédominance de la migration dans la zone des gammaglobulines dans 54,28% des cas.

Tableau 25 : Comparaison des résultats de l'EPS dans différentes séries

Auteurs	Pic Gamma	Pic Bêta
Kyle (70)	53%	21%
El Mezouar (11)	31%	6,7%
Benyaiche (100)	51%	11,22%
Bouaouad (84)	67,5%	17,5%
Meryem yaaqoubi (77)	50%	16.67%
Notre serie	54,28%	17,14%

b) Immunofixation des protéines sériques et urinaires :

L'immunofixation (IF) des protéines sériques (IFPS) et urinaires est indispensable. Dans la plupart des cas, l'IF met en évidence une protéine monoclonale qui peut correspondre à une Ig complète (en particulier IgG et IgA) ou une chaîne légère. Dans notre série l'immunofixation des protides est réalisée chez nos patients, elle avait montré des différentes classes de gammopathie monoclonale : IgG chez 56% des cas, IgA chez 12% des cas, et chaînes légères chez 32%. Nous n'avons pas noté de cas de myélomes à IgM ou IgD, ni myélomes non excréant.

Il faut noter que notre série rejoint la série d'Elherrar.S et al (88) et meryem el yaaqoubi (77) ou le MM à IgA est moins fréquent au profit du MM à chaînes légères.

Tableau 26 : Répartition en fonction des différents isotypes

Les auteurs	L'immunofixation des protides sériques et urinaires				
	gG	IgA	CL	IgD	IgM
Kyle. RA et al (70)	59%	23%	1%	1%	0%
Elherrar.S et al (88)	50%	17.6%	25%	–	–
Duvaufferrier.D et al (85)	54.1%	33%	10%	2%	–
Bouataya (81)	61.8%	29.1%	12.5%	0%	2%
Meryem el yaaqoubi (77)	47.22%	25%	27.78%	–	–
Notre serie	56%	12%	32%	–	–

La répartition des patients en fonction de type de chaines légères dans notre série a montré une prédominance des chaines légères de type Kappa chez 56% des cas, contre 44% des cas des chaines légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature. Nous pouvons cependant dire que le type de chaines légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaine légère observée à moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

Tableau 27: Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries

Auteurs	Kappa	Lambda
Kyle (70)	60%	30%
Bataille.R (78)	64.2%	35,8%
Koffi K.G (79)	75 %	25%
Meryem el Yaaqoubi (77)	52.77%	47.23%
Notre série	56%	44%

3. Bilan de retentissement :

a) La calcémie :

L'hypercalcémie peut être retrouvée dans 15 à 60% des cas, elle provient d'une augmentation du calcium diffusible résultant de l'hyper-résorption osseuse par la stimulation des ostéoclastes.

Elle dépend aussi du degré de l'insuffisance rénale et du trouble fonctionnel des parathyroïdes, bien que ce dernier soit exceptionnel (131).

Le degré de l'hypercalcémie est variable d'un sujet à un autre et chez le même patient d'un moment à un autre pouvant atteindre des taux supérieurs à 170 mg/l voire 200 mg/l responsable d'une symptomatologie faite des troubles digestifs avec des douleurs abdominales, une polyurie, des signes neurologiques (somnolence, rarement coma) , des signes cardiovasculaires (HTA, signes électriques : raccourcissement du QT, allongement du PR, troubles du rythme), une insuffisance rénale si un traitement symptomatique n'est pas instauré rapidement (132).

L'hypercalcémie accompagne souvent une protéinurie de Bence-Jones et s'accompagne souvent de signes radiologiques d'ostéocondensation (132).

Dans notre série, l'hypercalcémie a été notée chez 31,43 % des cas, dont 8,57% avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 140mg/l). Ce résultat rejoint les données de la littérature.

Tableau 28 : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.

Auteurs	Hypercalcémie
Kyle (70)	30%
Bataille.R (78)	27%
Benyaiche.J (100)	46,46%
El Khalifa.Y (80)	40%
El Houzi.A (89)	25%
Meryem yaaqoubi (77)	50%
Notre serie	31,43%

b) La fonction rénale :

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique. La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30–50% selon les séries.

Dans notre étude l'insuffisance rénale est présente dans 40%, avec une créatinémie moyenne de l'ordre de 35,21 mg /l. ce résultat rejoint les données de la littérature.

Tableau 29: Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Insuffisance rénale
Bataille.R (78)	30,8%
Kyle (70)	54%
Koffi K.G (79)	17%
El Mezouar (11)	32,75%
El Houzi.A (89)	25%
Meryem yaaqoubi (77)	30%
Notre serie	40%

c) **Albuminémie :**

Une hypo-albuminémie inférieure à 35g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale (133, 70). Le taux d'albumine et de la $\beta 2$ -microglobuline permettent d'établir l'ISS qui tend à remplacer la classification de Durie et Salmon.

Selon l'étude faite par Bouataya et al (81) 87% avaient une albuminémie <35 g/L contre 77.5% dans l'étude de Bouaouad.M (84). Dans notre série, 68,57% des patients avaient une hypo-albuminémie.

Tableau 30: Fréquence de l'hypoalbuminémie selon les auteurs

Auteurs	Hypoalbuminémie
Bouataya.Av et al (81)	87%
Bouaouad.M (84)	77 ,5%
El Houzi.A (89)	52 ,5%
Meryem elyaaqoubi (77)	50%
Notre série	68,57%

d) **$\beta 2$ -microglobuline :**

La bêta2-microglobuline ($\beta 2$ -m) sérique est une protéine de bas poids moléculaire qui a une identité de structure avec la chaîne invariante des molécules du système human leucocyte antigen I (HLA I). La $\beta 2$ -m représente un indice d'activité de la maladie et un marqueur de la masse tumorale. Son taux est corrélé à la masse tumorale et au degré d'insuffisance rénale, le

Protéine étant filtrée et réabsorbée par le tubule rénal, elle possède une valeur pronostique indépendante selon la majorité des études publiées (134 ; 135 ; 136 ; 137 ; 138). Les formes de moins sévères correspondent à des valeurs de $\beta 2$ -microglobulinémie < 2,5 mg/l.

Dans notre série la $\beta 2$ -microglobuline était supérieure à 5.5 chez 37,14 % des patients. Nos résultats rejoignent les données de la littérature (meryem el yaaqoubi et tonni meryam).

Tableau 31 : Etude comparative de Bêta-2microglobuline par rapport aux différentes séries

Auteurs	$\beta 2$ -microglobuline >5.5
Chkir. S (90)	20%
Bouatay. A(81)	28.6%
Chombart. B(91)	27.7%
Meryem el yaaqoubi (77)	38,9%
Tonni meryam (92)	40%
Notre série	37,14%

e) L'étude cytogénétique :

La cytogénétique du myélome multiple a beaucoup évolué ces dernières années avec la possibilité d'enrichissement du prélèvement par un tricellulaire ciblé permettant d'obtenir des plasmocytes purifiés. La recherche des marqueurs pronostiques s'y effectue majoritairement par techniques d'hybridation in situ, mais d'autres protocoles alternatifs existent. Les cibles les plus recherchées sont la délétion 17p avec perte d'un allèle de TP53 et la translocation t (4;14) (p16;q32) avec réarrangement des gènes FGFR3 et IGH. D'autres marqueurs d'intérêt émergent impliquant entre autres plusieurs régions du chromosome 1 (région 1q21 et 1p32). La présence de ces marqueurs génétiques associés à d'autres facteurs biologiques tels que le taux de $\beta 2$ - μ globuline et d'albumine (score ISS) a permis d'établir des scores pronostiques avec indications de choix thérapeutique (142).

L'anomalie -13/13q- est aussi un puissant facteur de mauvais pronostic, que les patients reçoivent un traitement conventionnel ou intensif (139, 140, 141). Là encore, la prise en compte conjointe de la $\beta 2m$ et de l'anomalie -13/13q- établit un modèle pertinent, dans lequel les patients à $\beta 2m$ élevée et avec -13/13q- ont un pronostic très péjoratif (140, 141). L'hypo-diploïdie est également un facteur de mauvais pronostic (149). Dans l'étude de Fonseca et al. Une anomalie chromosomique a été retrouvée chez 54 % des patients (150,151).

f) LDH

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM (146). La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains cas de MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal (147)

Notre étude, un taux élevé a été retrouvé chez 22,86% de nos patients.

C. Radiologie:

L'évaluation osseuse du MM est très importante. De nombreux examens d'imagerie de la moelle osseuse disponibles peuvent non seulement identifier le degré de destruction osseuse associé au MM et ses complications, mais également dévaluer l'infiltration médullaire plasmocytaire, le pronostic et la réponse au traitement, et l'activité de la maladie (148). La radiographie standard est la principale méthode d'exploration du MM. Actuellement, l'International Myeloma Working Group (IMWG) valide et recommande les techniques d'imagerie modernes : l'IRM corps entier et la tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-Désoxy-Glucose couplée au Scanner (TEP CT 18 FDG) pour le diagnostic du MM (149).

1. Radiographies standard :

Les radiographies du squelette étaient considérées comme l'examen d'imagerie de référence dans l'investigation de lésions osseuses. Il s'agit d'un examen standard qui comprend des radiographies du crâne, du rachis entier, du grill costal, des os longs et du bassin. D'autres clichés peuvent être nécessaires en fonction des signes cliniques. Dans l'évaluation initiale du MM, 56 à 79 % des bilans squelettiques sont anormaux. Les lésions osseuses ne sont visibles qu'après perte d'au moins 30% de l'os, elles sont donc d'une sensibilité faible, jusqu'à 50 % des lésions osseuses ne sont pas diagnostiquées. Elles visualisent mal certaines zones et les envahissements médullaires diffus sont souvent non déterminés (148, 150).

Les lésions lytiques prédominent sur le squelette axial, crâne, rachis, cage thoracique et le pelvis et la partie proximale des membres.

Les lésions lytiques sur les clichés sont typiquement des lacunes « à l'emporte-pièce » (66 %), sans liseré d'ostéosclérose périphérique (car de croissance rapide) : elles correspondent à des amas de plasmocytes tumoraux avec lyse des travées osseuses. Ces lacunes sont souvent multiples infra-centimétriques confluentes, ou plus grosses véritables macrogéodes exposant à un risque fracturaire en particulier sur les os longs.

Elles sont particulièrement visibles sur les os plats comme la voûte crânienne, plus difficiles à voir sur la base du crâne, les côtes, le sternum, le bassin ou le rachis dont la trame peut être « mitée ».

La radiographie standard a globalement une mauvaise sensibilité pour le diagnostic des lésions osseuses dans le MM, cependant, elle reste encore, à ce jour, recommandé comme modalité d'imagerie de première intention dans le MM du fait de sa grande accessibilité et de son faible coût (148, 151).



Figure 26 : Radiographie standard de face de l'avant-bras droit montrant des Multiples géodes à l'emporte-pièce sans liseré condensant en rapport avec des lésions myélomateuses multiples. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)



Figure 25 : Radiographie standard de face montrant une Fracture pathologique de l'extrémité inférieure du fémur droite avec ostéolyse tumorale sans ostéocondensation réactionnelle ni réaction périostée,(Image du service d'hématologie de l'HMMI)

2. Scanner corps entier faible dose : La tomodensitométrie (TDM)

Il s'agit d'une procédure rapide avec moins de rayonnement qui permet une évaluation correcte de l'os. Très sensible car il permet de visualiser des lésions radiologiques de moins de 5 mm, des lésions localisées dans des zones difficilement repérables sur les radiographies standard (base du crâne, sternum, sacrum...) et de visualiser l'extension aux parties molles de certains plasmocytomes osseux. Il est très spécifique car il permet d'estimer le risque fracturaire, de guider les gestes biopsiques

et la radiothérapie. Le scanner corps entier faible dose est proposée comme imagerie « de première ligne » dans plusieurs recommandations.

Comme pour la radiographie standard, le scanner corps entier à faible dose ne permet pas d'évaluer la réponse thérapeutique (149).

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est devenue très importante dans l'évaluation des lésions osseuses du MM. L'examen nécessite différentes séquences, T1, T2, STIR, et T1 avec injection de gadolinium et de préférence saturation de graisse. Les séquences T1, et STIR sont les plus utilisées, permettant d'éviter le plus souvent l'injection de Gadolinium toujours dangereuse au plan rénal.

Plusieurs aspects peuvent être observés au cours du MM : moelle normale, aspect hétérogène « poivre et sel », lésions focales nodulaires (en hyposignal T1 prenant le gadolinium et hypersignal STIR) (30 à 50 %), lésions diffuses (avec hyposignal médullaire T1 homogène) et lésions mixtes (focales et diffuses), seules les lésions focales peuvent amener, depuis 2014, à proposer un traitement anti tumoral, même chez un patient asymptomatique à bilan radiographique normal.

L'IRM à plus d'avantages par rapport à la radiographie standard car elle permet :

- Une détection précise et précoce des lésions osseuses lytiques.
- Une évaluation du degré d'infiltration médullaire plasmocytaire qu'elle soit associée ou non aux destructions osseuses
- Le dépistage des lésions extra médullaires (IRM corps entier)
- Intérêt pronostique avant et après traitement intensif, en effet, le nombre des 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.
- Le diagnostic et l'évaluation des compressions médullaires ou nerveuses au diagnostic du myélome.

- La visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque.

Avant 2014, la définition des lésions osseuses du MM se basait sur la radiographie standard. Après 2014, l'IMWG avait considéré l'IRM comme un outil validé pour le diagnostic du MM. Cela a permis de redéfinir les critères CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie, lésions osseuses (Bone)). Ainsi la présence d'au moins une lésion focale osseuse de plus de 5 mm à l'IRM associée à la présence d'une lignée plasmocytaire anormale représentant plus de 10 % de la cellularité médullaire osseuse est suffisante pour retenir le diagnostic de MM symptomatique (148, 149).

L'IRM n'est pas toujours systématique, toutefois, elle doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire.

Elle peut aussi être indiquée en cas :

- ✓ De plasmocytome apparemment solitaire, et ce indépendamment du site de la lésion ;
- ✓ D'absence de lésions lytiques à l'examen radiologique conventionnel.
- ✓ De fractures vertébrales afin d'écarter l'hypothèse de fractures ostéoporotiques (154).



Figure 27 : IRM du rachis, coupe sagittale montrant des lésions multiples étendues des corps vertébraux avec tassement vertébral au niveau du T11. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)



Figure 28 : Coupe transversal passant par T11 montrant un tassement hémicorporéal gauche. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

4. Tomographie par émission de positron couplée à la TDM

La tomographie par émission de positron (TEP) au 18F-Fluorodésoxyglucose (18-FDG) est une imagerie nucléaire fonctionnelle corps entier. Basée sur le métabolisme des cellules tumorales et dépend de l'affinité de ces cellules pour le traceur utilisé. Le 18-FDG est le traceur utilisé dans le MM, du fait d'un fonctionnement exagéré de la glycolyse au sein de la cellule tumorale (149).

La captation de 18-FDG étant corrélée au pourcentage de plasmocytes médullaires, cette imagerie évalue l'activité métabolique de l'infiltrat médullaire plasmocytaire permettant de distinguer MM actif et MM quiescent.

Elle est très spécifique et sensible pour détecter l'infiltration myélomateuse focale, diffuse ou mixte et permet de distinguer les atteintes intra- et extramédullaire. En revanche, sa sensibilité est insuffisante pour la mise en évidence des lésions infracentimétriques. Sur le plan diagnostique, elle permet de distinguer le myélome actif du myélome indolent et la MGUS qui sont classiquement négatifs à la TEP-TDM (152, 153).

L'autre intérêt de la 18-FDG TEP-TDM est le suivi des patients sous traitement. Il existe en effet une diminution, voire une disparition des lésions osseuses hypermétaboliques sous traitement. Ainsi la persistance de lésions hypermétaboliques pourrait signifier une rechute précoce ou une résistance au traitement et permettrait de modifier le programme thérapeutique. Dans le plasmocytome solitaire, la 18-FDG TEP-TDM semble être un outil diagnostique performant dans le classement des plasmocytomes et permettrait de détecter des lésions infra-cliniques ignorées par les autres techniques d'imagerie.

La 18-FDG TEP-TDM est en revanche moins performante que l'IRM pour détecter l'infiltration rachidienne (152).

Dans notre étude, les anomalies radiologiques sont réparties comme suit :

- ❖ Lésions d'ostéolyse du crâne, os longs, et du bassin : 69,69%
- ❖ Déminéralisation diffuse : 33,33%
- ❖ Tassement/compression vertébral : 14%

En Algérie (155) on trouve la déminéralisation osseuse diffuse 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 (79), 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, en suite 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 (78).

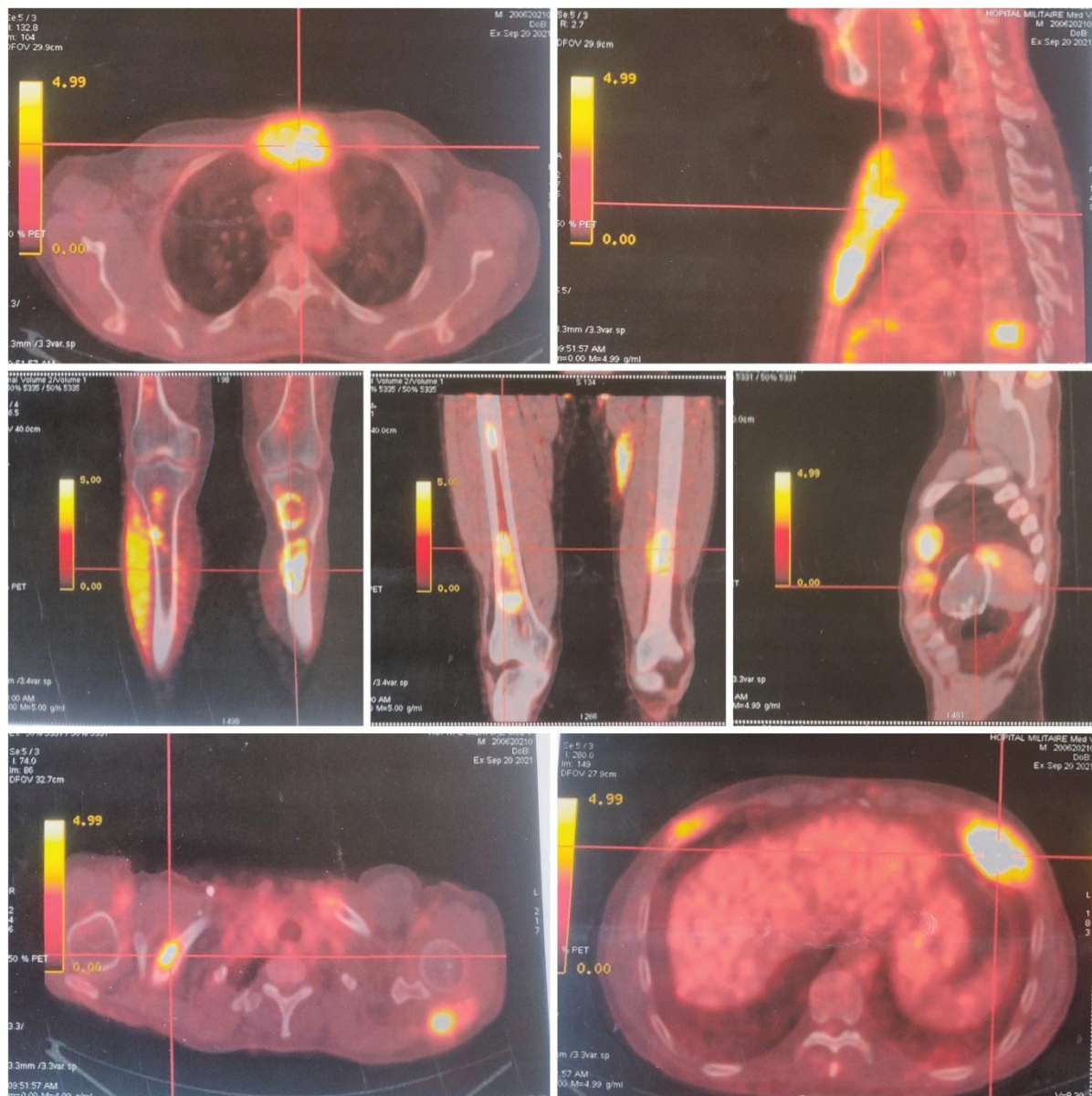


figure 29 : Pet scan montrant des multiples hypermétabolisme pathologique osseux avec lyse osseuse disséminés aux niveaux des clavicules, sternum, D8, omoplate gauche, gril costal, fémurs et des tibias. (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

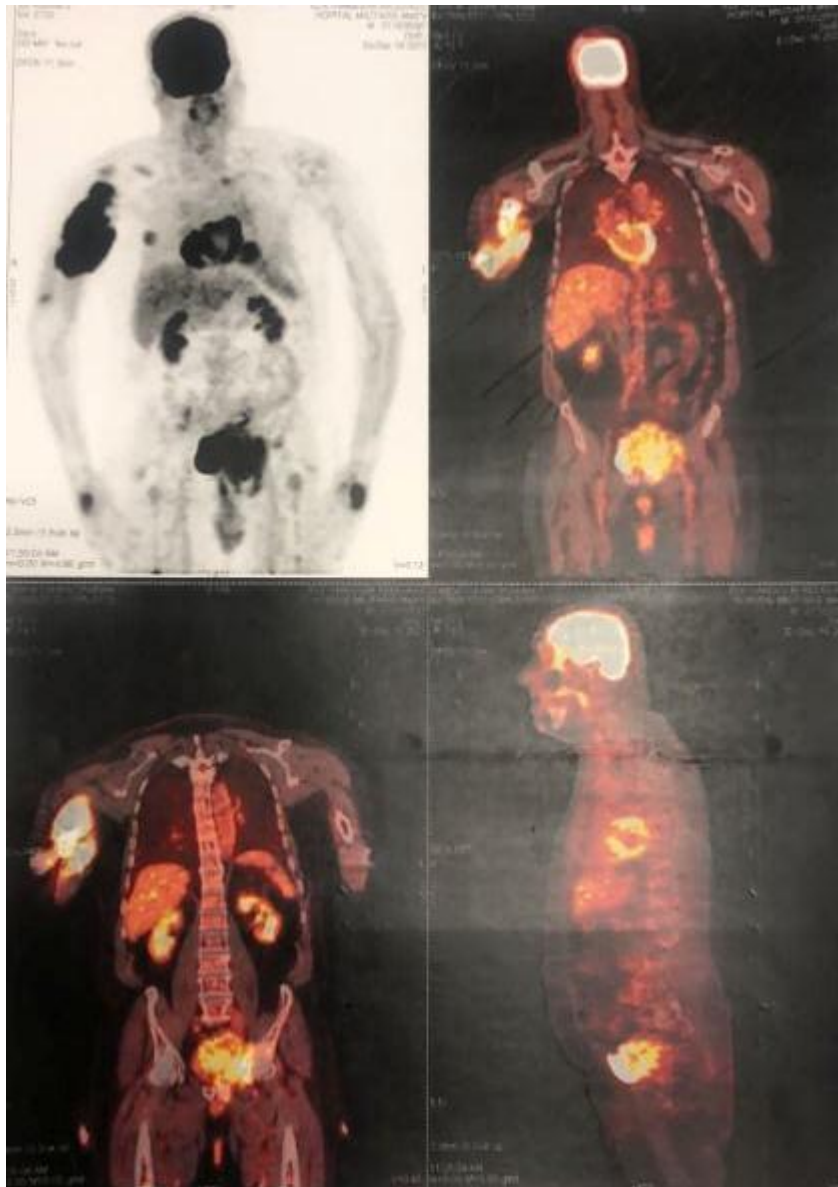


Figure 30 : Coupes frontales et sagittal : montrant une hypercaptation au niveau du crâne, bassin, humérus droit (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

III. Critères diagnostiques :

Le MM (fait référence au myélome multiple symptomatique) est défini historiquement par :

- Une plasmocytose médullaire > 10%
- La présence d'une protéine monoclonale
- La présence des critères CRAB :
 - o Hypercalcémie,
 - o Insuffisance Rénale,
 - o Anémie,
 - o Atteintes osseuses (Bone lésion).

Le MGUS et SMM sont définis par la présence d'une immunoglobuline monoclonale et la prolifération de plasmocytes dans la moelle, mais il n'y a pas expression clinique de cette prolifération (Tableau 32 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales.).

Avec l'amélioration des connaissances de la maladie et de plus en plus de traitements disponibles, le diagnostic ne peut plus se limiter aux seuls critères cliniques CRAB, d'autant plus qu'il a été prouvé que le pronostic pouvait être considérablement amélioré si la prise en charge était précoce. Récemment, l'International Myeloma Working Group (IMWG) a introduit trois biomarqueurs de malignités pour le diagnostic du MM. Il a été démontré que les patients initialement classés comme MMS et ayant au moins un des trois biomarqueurs ont un mauvais pronostic et progressent rapidement vers un myélome multiple (156). Cependant, la présence d'au moins un de ces biomarqueurs classe la pathologie directement en MM, quel que soient les taux d'immunoglobulines ou de plasmocytes intra-médullaires, même en l'absence de critères cliniques CRAB. Les critères de malignité sont :

- Une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 60 %,
- Et/ou un rapport de chaînes légères libres sériques sFLC (serum free light chain) supérieur ou égal à 100
- Et/ou la détection à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) de plus d'une lésion focale (Tableau 33 : Critères diagnostiques du Myélome Multiple.).

Tableau 32 : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonale D'après l'ESMO (157).

	MGUS	SMM	MM
Protéine monoclonale sérique ou urinaire	< 30 g/L ET	IgG ou IgA $\geq$ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire $\geq$ 500 mg/24h ET/OU	
Plasmocytes médullaires clonaux	< 10 % ET	$\geq$ 10 % et < 60 % ET	$\geq$ 10 % OU plasmocytome prouvé par la biopsie ET
Critères CRAB et/ou biomarqueurs de malignité	Absents	Absents	$\geq$ 1 critère

Tableau 33 : Critères diagnostiques du Myélome Multiple

Définition du myélome multiple		
Plasmocytes médullaires clonaux $\geq 10\%$ ET 1 ou plus des critères suivants :		
Critères CRAB	Hypercalcémie	Calcium sérique $> 2,5$ mM (> 11 mg/dL) ou $> 0,25$ mM (> 1 mg/dL) au-dessus de la limite supérieure normale
	Insuffisance Rénale	Clairance de la créatinine < 40 mL/min ou créatinine sérique > 177 μ M (> 2 mg/dL)
	Anémie	Hémoglobine < 10 g/dL ou > 2 g/dL sous la limite inférieure normale
	Lésions osseuses (Bone lésion)	Au moins une lésion ostéolytique à la radiographie du squelette, CT ou PET-CT
OU		
Biomarqueurs de malignité (SLiM)	Plasmocytes médullaires clonaux	$\geq 60\%$
	sFLC ratio	≥ 100 (avec une concentration de la chaîne libre concernée ≥ 100 mg/L)
	Lésions focales à l'IRM	> 1 (diamètre d'au moins 5 mm)

IV. Classification pronostique :

Le pronostic du MM est conditionné par l'état du patient (âge, état général, co-morbidités), le stade de la maladie, la biologie (anomalies cytogénétiques et moléculaires), et la réponse au traitement. Le stade de la maladie est classiquement défini par les classifications de DURIE et SALMON et de l'International Staging System (ISS) (158, 159).

A. La classification de Durie–Salmon (DS) :

La classification historique de DURIE et SALMON, publiée en 1975, permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM, et repose sur des critères cliniques et biologiques simples. Les patients sont répartis en trois catégories en fonction de l'importance de la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon l'altération de la fonction rénale (Tableau 34) (160).

Tableau 34 : Classification de DURIE et SALMON

Stades	Critères	Masse tumorale (cellules x 10 ¹² /m ²)
Stade I	Tous les critères sont présents : –Hb> 10g/dl –calcémie normale –absence d'atteinte osseuse ou plasmocytome isolé –taux d'Ig monoclonale faible : IgG<50g/L,IgA<30g/L, composant monoclonal urinaire < 4g/24hrs	Faible (< 0,6)
Stade II	Ni stade I ni stade III	Intermédiaire (0,6–1,2)
Stade III	L'un au moins des critères suivants : –Hb<8,5g/Dl –calcémie>120mg/L –multiples lésions lytiques osseuses –taux élevé d'Ig monoclonale : IgG>70g/L, IgA>50g/L, Composant monoclonal urinaire > 12g/24h	Elevée (> 1,2)
Sous-classification		
A	Fonction rénale normale (Créatinine sérique < 20 mg/L)	
B	Fonction rénale altérée (Créatinine sérique ≥ 20mg/L)	

Nous avons effectué une étude comparative de la classification de Durie et Salmon entre notre série et celles de la littérature.

Tableau 35 : Stades de Salmon et Durie.

	Stades %		
	I	II	III
Bataille [78]	5.4%	15.6%	79%
Koffi K.G [79]	22%	18%	60%
Makni [87]	4.5%	17.5%	75%
Banyaich I [100]	5.10%	16.32%	78.5%
Notre série	9%	6%	85%

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.

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.

B. L'ISS ou International Staging System:

Un nouveau système international de stadification (international staging system (ISS)) a été mis en place en remplaçant le système classique de staging Durie–Salmon. Il est le résultat d'un effort fructueux, d'une collaboration de nombreux chercheurs de 17 institutions à travers le monde et d'études menés sur 11 171 patients (161). C'est un système de classification pronostique, facile, reproductible et facilement interprétable, basé sur l'évaluation de deux tests de laboratoires simples : β 2m et albumine. L'ISS divise les patients en trois catégories avec une différence significative

de pronostic (Tableau 36). Les malades myélomateux stadifiés I, II, et III ont des médianes de survie respectives de 62, 44, et 29 mois (162).

Ces deux limites majeures :

- Ce test n'est pas utile tant que le diagnostic du MM n'a pas été affirmé. Et il n'a pas de rôle dans le MGUS et SMM et ne peut pas faire la distinction entre ces deux désordres prémalignes et le MM. Ainsi un patient porteur d'un MGUS avec une insuffisance rénale d'autre origine peut causer une élévation du taux de la $\beta 2m$ et considéré, faussement, le malade comme ayant un MM stade-III (162).
- Ne peut pas identifier un groupe pronostique adverse, qui est suffisamment à haut risque de bénéficier d'une approche thérapeutique inadaptée. Par exemple, le stade-III est un groupe composite associant des malades ayant des chiffres élevés de $\beta 2m$ en rapport avec la masse tumorale et ceux dont l'élévation est secondaire à l'insuffisance rénale.

Tableau 36 : Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et Impact sur la survie (163).

Stade	Critères	Médian de survie
I	$\beta 2$ microglobuline < 3,5 mg/L ET Albuminémie $\geq 35g/dL$	62 mois
II	Pas de critères de stade I ou III	44 mois
III	$\beta 2$ microglobuline $\geq 5,5$ mg/L	29 mois

Dans 28% des cas, les patients sont classés au stade ISS I contre 33 % au stade ISS II et 39% au stade ISS III (170).

Au cours de notre étude, 37,14% des patients ont un ISS à III alors que 34,28% ont un ISS à II et 28,57% ont un ISS à I.

C. Revised International Staging System (R-ISS):

En 2015, le score ISS a été révisé pour donner le score R-ISS. Deux nouvelles variables ont été intégrées : le dosage de la LDH et la présence ou non d'anomalies cytogénétiques de haut risque en FISH (Tableau 37 : Classification R-ISS. D'après Palumbo et al. (2015) (165). Parmi les multiples anomalies retrouvées dans le MM, seules trois ont été intégrées dans le nouveau score : la del (17p), la t (4;14) et la t (14;16).

Tableau 37 : Classification R-ISS. D'après Palumbo et al. (2015) (165)

Stade	Anomalies chromosomiques de haut risque en FISH (del(17p) et/ou t(4;14) et/ou t(14;16))			
	Non	Oui		
ISS I	R-ISS I	R-ISS II	Normal	Taux de LDH
	R-ISS II	R-ISS II	> à la normale	
ISS II	R-ISS II	R-ISS II	Normal	
	R-ISS II	R-ISS II	> à la normale	
ISS III	R-ISS II	R-ISS III	Normal	
	R-ISS III	R-ISS III	> à la normale	

Tableau 38 : Taux de survie globale à 5 ans et pourcentage de patients par stade R-ISS.

Stade R-ISS	Taux de survie globale à 5 ans (%)	Pourcentage de patients (%)
I	82	28
II	62	62
III	40	10

V. La prise en charge du Myélome Multiple des patients unfit :

1. Objectifs de la prise en charge :

Les objectifs des traitements actuels du MM sont :

- 1) Contrôler la maladie sur le long terme. Le patient est alors en rémission pour une durée variable, en moyenne de 18 mois à 4 ans, selon le patient et sa maladie.
- 2) Réaliser des traitements adaptés aux patients et à leurs maladies
- 3) Améliorer la survie et optimiser la qualité de vie.
- 4) Prise en charge des complications par des traitements symptomatiques
- 5) Informer le patient sur la chronicité de la maladie, les risques d'évolution, la nature des traitements proposés et les risques d'iatrogénie. Les différentes options de traitement, leurs avantages et leurs inconvénients doivent être expliqués au patient afin de prendre une décision éclairée.
- 6) Accompagner le patient et son entourage à acquérir les connaissances et les compétences nécessaires pour participer à la prise en charge et gérer au mieux la maladie (166).

2. Évaluation gériatrique :

La fragilité est un état cumulatif de trouble physiologique déclin lié au vieillissement. Il a été rapporté que les individus fragiles ont une réserve physiologique réduite face à des agressions extérieures telles que la chimiothérapie. (167,168) L'une des premières définitions de la fragilité a été décrite par Fried et al. (169). Ayant trois des cinq composantes suivantes : perte de poids involontaire, faible force de préhension, épuisement autodéclaré, mobilité lente, et un faible niveau d'activité physique. Depuis, plusieurs outils d'évaluation de substitution ont été développés pour prédire la fragilité chez les patients atteints de myélome (tableau 39).

L'outil d'évaluation de la fragilité par l'International Myeloma Working Group (IMWG) a été mis au point sur la base d'une cohorte de 869 patients atteints d'un myélome inéligible à la transplantation (TI) (tableau 39). (170) Le score de fragilité est composé des catégories d'âge, Activité de la vie quotidienne (AVQ), Activité Instrumental de la vie quotidienne (AIVQ) et Charlson Indice de comorbidité (ICC). Trois groupes ont été identifiés : fit (score de 0), fit intermédiaire (score de 1), et unfit (score de ≥ 2). Cet outil était prédictif sur la survie globale (OS) à 3 ans (84 % chez les patients fits , 76 % chez les patients fits intermédiaire et 57 % chez les patients unfits.), des événements graves liés au traitement et de l'incidence de l'arrêt du traitement.(170) L'Indice révisé de comorbidité du myélome (R-MCI) est une version mise à jour de l'indice initial de comorbidité du myélome, avec des informations supplémentaires sur la cytogénétique défavorable et l'évaluation de la fragilité (Tableau 39).(171) Le score a été validé pour prédire la SG médiane (10,1 ans dans le groupe fit ; 4,4 ans dans le groupe intermédiaire ; et 1.2 ans dans le groupe unfit) (171) .Il est resté prédictif de la survie dans le sous-groupe le plus jeune (âge <65 ans) (171).Cela souligne que la fragilité ne se limitait pas seulement aux patients les plus âgés.

Ces outils ne sont pas sans défauts. L'AVQ et les évaluations AIVQ de l'outil IMWG peuvent prendre en moyenne 15 à 20 minutes pour terminer, ce qui affecte son adoption dans la pratique clinique quotidienne. (172) Par ailleurs, le score semble avoir une capacité limitée à prédire la SG lorsqu'il est à une cohorte distincte de patients âgés de ≥ 75 ans (173). On a également constaté un manque de cohérence entre les différents outils de fragilité, avec l'outil IMWG classer plus de patients dans la catégorie fragile que R-MCI et CCI. (174)

Des outils simplifiés ont été proposés pour résoudre le problème des contraintes de temps dans l'évaluation de la fragilité pratique clinique quotidienne. Le premier groupe, qui comprend l'évaluation gériatrique en hématologie (GAH), est composé d'outils simplifiés.

l'échelle GAH (Geriatric Assessment in Haematology) et l'échelle MHOS (Medicare Health Outcomes Survey). Frailty Index, étaient basés sur des éléments autodéclarés.

Le premier était une liste de 30 éléments permettant de prédire la mortalité chez les patients en hématologie. 25 éléments de questionnaire sur les AVQ, les pathologies chroniques, l'état fonctionnel, la santé générale subjective et la santé mentale. Chaque augmentation de 10% de l'indice de fragilité prédit un 16% du risque de décès chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez qui un myélome vient d'être diagnostiqué (175).

Bien que ces enquêtes puissent être complétées avant la clinique, elles reposent en grande partie sur l'évaluation subjective des patients, ce qui peut être une source de biais.

Une autre approche consiste à utiliser une évaluation basée sur la performance, comme la vitesse de marche, qui peut être obtenue facilement à l'aide du test de vitesse de marche de 4 mètres, développé par les National Institutes of Health (NIH). (176)

Dans une analyse récente de patients âgés de ≥ 75 ans atteints d'une hémopathie maligne, une vitesse de marche réduite était associée à une augmentation de la mortalité, des hospitalisations et de visites aux urgences. (177)

Dans une étude de pronostic chez les patients atteints de myélome, indice de performance (PS) a constamment contribué à la survie indépendamment de leurs groupes d'âge. (178)

Un score de fragilité simplifié basé sur l'âge, l'ICC et le PS de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a été analysé rétrospectivement à partir de la cohorte de l'essai FIRST montrant que les patients fragiles présentaient une SSP et une SG diminuées avec plus d'événements indésirables liés au traitement (179).

La performance de ce score a été validée dans un ensemble de données indépendant de l'étude HOVON87/ NMSG18 avec 636 patients inéligible à la transplantation. De même, dans une analyse post hoc des essais ASPIRE et ENDEAVOR, le score de fragilité basé sur l'âge, l'ICC et le PS a semblé montrer des résultats plus défavorables chez les personnes fragiles (180).

L'utilisation de biomarqueurs dans l'évaluation de la fragilité. Par exemple, la UK Myeloma Research Alliance Risk Profile (UK-MRP) était basée sur les bras non intensifs des essais NCRI-Myeloma-XI et MRI-IX a révélé que le PS de (OMS), l'International Staging System (ISS), l'âge et la protéine C-réactive étaient associés à la survie sans progression (SSP), à la mortalité précoce et au pourcentage de la dose de traitement administrée (Tableau 39). (182)

Bien que ces modèles semblent montrer une signification pronostique, certains d'entre eux ont été d'avantage caractéristique de la maladie. Les évaluations basées sur le PS sont pratiques à utiliser dans un contexte clinique quotidien ; cependant, ils peuvent ne pas englober tout le spectre de la fragilité phénotype et peut être subjectif. (181)

Malgré l'absence de consensus sur un outil idéal d'évaluation dans une pratique clinique quotidienne, les données ci-dessous indiquent qu'une certaine forme d'évaluation de la fragilité fournirait des informations pronostiques sur les patients âgés atteints de myélome.

Tableau 39 : Outils d'évaluation de la fragilité dans le myélome multiple. (183)

Articles mesurés	Groupes de fragilité	Pronostic dans le myélome en dérivation cohorte
Outil IMWG4		
1. Âge en années : ≤75 score 0 ; 76–80 scores 1; >80 Scores 2	Fit (score de 0)	SG à 3 ans : 84 % fit ; 76% pour fit intermédiaire (HR=1,61; p=0,042); 57 % pour unfit (HR : 3,57 ; p<0,001)
2. AVQ : > 4 scores 0 ; ≤4 scores 1	Fit intermédiaire (score 1)	SSP à 3 ans : 48 % fit ; 41% pour fit intermédiaire (HR : 1,18 ; p=0,211) ; 33 % unfit (HR : 1,68 ; p<0,001)
3. AIVQ : > 5 scores 0 ; ≤5 scores 1	unfit (score ≥2)	El non hématologique de grade ≥ 3 (HR fit intermédiaire : 1,13, p=0,462 ; HR unfit : 1,57, p=0,008)
4. CCI : ≤1 scores 0 ; ≥2 scores 1		
R-MCI5		
Fonction rénale (eGFR MDRD) : <60 scores 1	1. fit (score ≤3)	SG médian : 10,1 ans fit ;
Maladie pulmonaire modérée/sévère: scores 1	2. fit intermédiaire (score de 4 à 6)	4,4 ans pour fit intermédiaire; 1,2 ans unfit
KPS : 80 à 90 % scores 2 ; ≤70% scores 3	3. unfit (score >6)	SSP médiane : 4,1 ans fit ; 1,9 ans fit intermédiaire; 0.9 ans unfit
Âge en années : < 60 scores 0 ; 60–69 scores 1; ≥70 score 2		
Fragilité définie par Fried : ≥2 facteurs scores 1		
Cytogénétique défavorable : scores 1		

Échelle GAH6		
Polypharmacie : ≥ 5 médicaments scores 1 Vitesse de marche sur 4 mètres : $< 0,8$ m/sec scores 1 Humeur dépressive : l'élément du CES-D obtient un score de 1 AVQ : nécessite de l'aide dans au moins un domaine obtient 1 État de santé subjectif : scores médiocres ou passables 1 Nutrition : les items score de ≤ 8 scores 1 dans l'échelle État mental (SPMSQ): ≥ 3 erreurs scores 1 Indice de comorbidités : ≥ 3 scores 1	score ≤ 1 score 2-6 score > 6	Prédictif de la survie des patients atteints des hémopathies malignes (n=164) dans une cohorte de 363 patients. Parmi eux, 60 patients avaient un myélome.
Indice de fragilité MHOS7		
Activités de la vie quotidienne (4 items) pathologie chroniques (9 items) Fonctionnement (7 items) Santé générale (3 items)	Le score varie de 0 (pas de déficit de fragilité) à 1 Considéré comme fragile si	SG médiane : 26,8 mois chez les patients fragiles avec myélome; 43,7 mois chez les non fragiles; $p=0,015$ Chaque augmentation de 10 % du score de l'indice de fragilité a été associée à une augmentation de 16 % du risque de décès (aHR : 1,16 ; $p<0,001$)

Santé mentale (2 items)	le score de l'indice est supérieur à la moyenne prédite pour l'âge	
UK-MRP8		
Statut de performance de l'OMS (scores de -0,398 à 0,397)	1. fit (scores < -0,256)	SG médian dans NCRI-XI : 60 mois fit ; 44 mois pour fit intermédiaire; 25 mois pour unfit
ISS (scores de -0,212 à 0,212)	2. fit intermédiaire (scores de -0,256 à -0,0283)	SG médiane dans MRC-IX : 49 mois fit; 34mois pour fit intermédiaire ; 20 mois pour unfit
Âge		SSP médiane dans NCRI-XI : 20 mois fit; 17 mois fit intermédiaire ; 12 mois unfit
CRP	3. unfit (scores > -0,0283)	SSP médiane dans MRC-IX : 15 mois fit ; 13 mois fit intermédiaire ; 9 mois unfits

AVQ : activité de la vie quotidienne ; EI : événement indésirable ; aHR : HR ajustée ; ICC : indice de comorbidité de Charlson ; CES-D : Échelle de dépression du Centre d'études épidémiologiques ; CRP : protéine C-réactive ; eGFRMDRD : débit de filtration glomérulaire; GAH : Évaluation gériatrique en hématologie; HR : rapport de risque ; ISS : système international de stadification; MHOS : Medicare HealthOutcomes Survey ; MRCIX : Essai sur le myélome IX du Conseil de recherches médicales; NCRI-XI : étude sur le myélome XI de l'Institut national de recherche sur le cancer ; AIVQ : activité instrumentale de la vie quotidienne; IMWG : Groupe de travail international sur le myélome ;

KPS : performances statut de Karnofsky; SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; R-MCI : indice révisé de comorbidité du myélome ;

SPMSQ : court Questionnaire portable sur l'état mental ; UK-MRP : profil de risque de la UK Myeloma Research Alliance ;

Les patients plus âgés et fragiles sont moins capables de tolérer le traitement et plus susceptible à une progression rapide de la maladie.

Bien que les données récentes sur les nouveaux agents chimiothérapeutiques ont montré des résultats prometteurs, il reste essentiel de prendre en compte l'état de fragilité, la toxicité du traitement et la qualité de vie pour décider la prise en charge thérapeutique.

La plupart des auteurs recommandent ainsi de dépister les patients âgés à l'aide d'outils simplifiés ou basés sur la performance en première intention et si les ressources le permettent, d'effectuer une évaluation détaillée de la fragilité. Les patients âgés et fragiles atteints de myélome devraient se voir proposer une approche équilibrée. De plus d'un traitement oral continu tel que le lénalidomide peuvent être préférés aux inhibiteurs de protéasome parentéraux. Une réduction de la dose doit être envisagée si la toxicité limite la tolérance du traitement, car il existe des preuves émergentes de réduction de la dose. Le Soins palliatifs précoces, la participation et les mesures de soutien constituent aussi un aspect important de la prise en charge des patients âgés atteints de myélome.

3. Molécules utilisées dans le traitement du myélome multiple

a) Inhibiteurs du protéasome :

Le protéasome est un complexe enzymatique intracellulaire ubiquitaire essentiel à l'activité protéolytique cellulaire. Il dégrade les protéines régulatrices impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription, l'adhésion cellulaire, l'angiogenèse et la présentation de l'antigène.

Le protéasome se constitue notamment de la sous unité 26S qui regroupe la sous unité 20S, noyau catalytique du protéasome, et des complexes régulateurs. Les inhibiteurs du protéasome agissent à la fois sur les cellules myelomateuses et le

microenvironnement de la moelle osseuse. Ils inhibent la prolifération, induisent l'apoptose des cellules tumorales et surmontent la résistance aux médicaments par inhibition du facteur nucléaire NF- κ B et de la sécrétion d'interleukine IL-6 (184-185). Les structures chimiques des inhibiteurs du protéasome (IP) comprennent une chaîne peptidique commune terminée par une fonction acide boronique ou une fonction aldéhyde, ainsi que des noyaux aromatiques pour permettre un encombrement de l'espace. Les structures des trois molécules utilisées sont présentées en figure 31 (186,187).

*i. **Bortézomib :***

Le bortezomib ou VELCADE® est un inhibiteur sélectif réversible de la sous unité 26S du protéasome et ciblant l'activité chymotrypsique (188). C'est le chef du fil des inhibiteurs du protéasome, il réduit la prolifération et la survie des cellules malignes en bloquant la progression du cycle et en régulant négativement l'expression des inhibiteurs de l'apoptose (189). Cette inhibition entraîne aussi une diminution des capacités d'adhésion des cellules myélomateuses, une diminution des capacités de réparation de l'ADN accompagné d'une potentielle restauration de la sensibilité aux agents dégradant l'ADN ainsi qu'un effet antiangiogénique (190 ; 191).

La posologie standard est de 1,3 mg/m² deux fois par semaine. Les principaux effets secondaires sont : la thrombocytopénie, neutropénie, neuropathie périphérique, fatigue et troubles gastro-intestinaux (192,193).

La dose peut être réduite pour améliorer la tolérance (194).

L'espacement des administrations à une fois par semaine a montré une diminution des thrombocytopénies tout en maintenant l'efficacité clinique (195). Par ailleurs, l'administration sous-cutanée de bortézomib réduit la fréquence des neuropathies périphériques par rapport à l'administration intraveineuse (196).

Enfin, le bortézomib est tout à fait utile en cas d'insuffisance rénale sévère ou de dialyse avec des taux de réponse et une toxicité équivalente aux situations de fonction rénale normale (197)

ii. Carfilzomib :

Le carfilzomib est un inhibiteur hautement sélectif et irréversible de la sous unité 20S du protéasome qui cible l'activité chymotrypsique. Son activité ciblée réduit les effets secondaires notamment la neuropathie périphérique. Les principaux effets secondaires décrits sont la fatigue, l'anémie, les nausées, les troubles cardiaques (insuffisance cardiaque), les troubles respiratoires (dyspnées) et l'insuffisance rénale (élévation de la créatininémie) (198,199). La posologie habituelle du carfilzomib est de 20 et 56 mg/m² ou de 20 et 27 mg/m² selon son association avec la dexaméthasone seule ou combinée au lenalidomide. L'administration se fait par voie intraveineuse et consécutive sur deux jours trois semaines sur quatre avec la dose initiale à 20mg/m² les deux premiers jours du premier cycle, pour éviter une mauvaise tolérance liée à la première administration (200,201). Une étude comparant la posologie du carfilzomib à 70 mg/m² administre une fois par semaine avec celle à 56 mg/m² deux fois par semaine a montré une efficacité comparable et un profil de tolérance similaire. Actuellement, ce schéma posologique n'a pas été validé mais il est prometteur pour faciliter la prise en charge des patients dans les établissements de soins (202).

Le carfilzomib est commercialisé sous le nom Kyprolis.

iii. Ixazomib :

L'ixazomib est un inhibiteur sélectif puissant et réversible de la sous unité 20S du protéasome en inhibant l'activité protéolytique de type chymotrypsine. Il s'agit du premier inhibiteur du protéasome destiné à l'administration orale. La dose recommandée est de 4 mg par semaine à jour fixe 3 semaines sur 4 et doit être réduite en cas d'atteinte rénale et hépatique. Les principaux effets secondaires retrouvés sont

la thrombocytopénie, les troubles digestifs (diarrhées, nausées), l'éruption cutanée et la neuropathie périphérique (203,204). Aucune toxicité cumulative n'a été observée, il peut donc être utilisé à long terme (205).

L'ixazomib a obtenu son AMM le 21/11/2016. Il est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Il est commercialisé sous le nom Ninlaro (206).

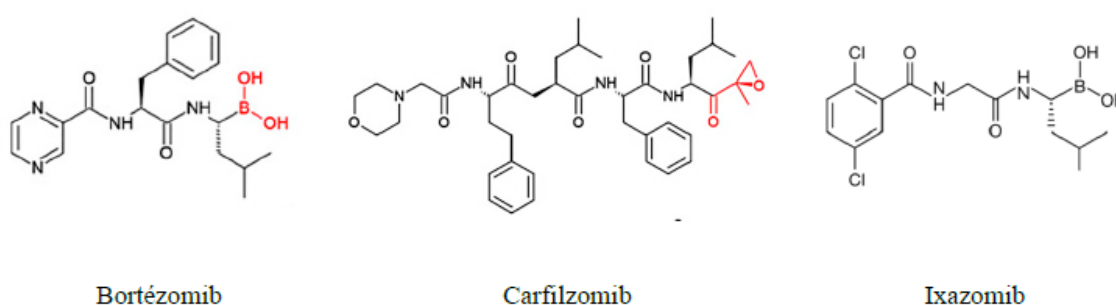


Figure 31 : structures chimiques du bortézomib, du carfilzomib et de l'ixazomib

b) Immunomodulateurs :

Les immunomodulateurs (IMiDs) présentent des activités anti-angiogéniques, cytotoxiques, immunomodulatrices. Leur mécanisme d'action est multiple et néanmoins toujours exploré. En effet le céréblon (CRBN) est considéré comme la cible principale des IMiDs responsable de leur activité anticancéreuse et tératogène. Le céréblon est un récepteur de substrat du complexe E3 ubiquitine ligase. La fixation des IMiDs au CRBN entraîne la dégradation des facteurs de transcription IKZF1 (Ikaros) et IKZF3 (Aiolos) entraînant l'activation des lymphocytes T (207 ,208). Les structures chimiques des trois molécules de la famille des IMiDs sont présentées dans la figure 33 (209). Les différences sont retrouvées au niveau du groupement NH₂ du noyau aromatique et au niveau du carbonyle qui sont impliqués dans la fixation au CRBN et dans la diminution d'expression d'interféron IRF-4 (207).

En raison de sa tératogénicité, une contraception efficace est indispensable tout au long du traitement. De plus le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et artériels est augmenté avec la prise des IMiDs. L'instauration d'une thromboprophylaxie par antiagrégant plaquettaire (aspirine) ou par anticoagulant (héparine de bas poids moléculaire ou antivitamine K) est recommandée d'autant plus chez les patients à risque de thromboses (210,211).

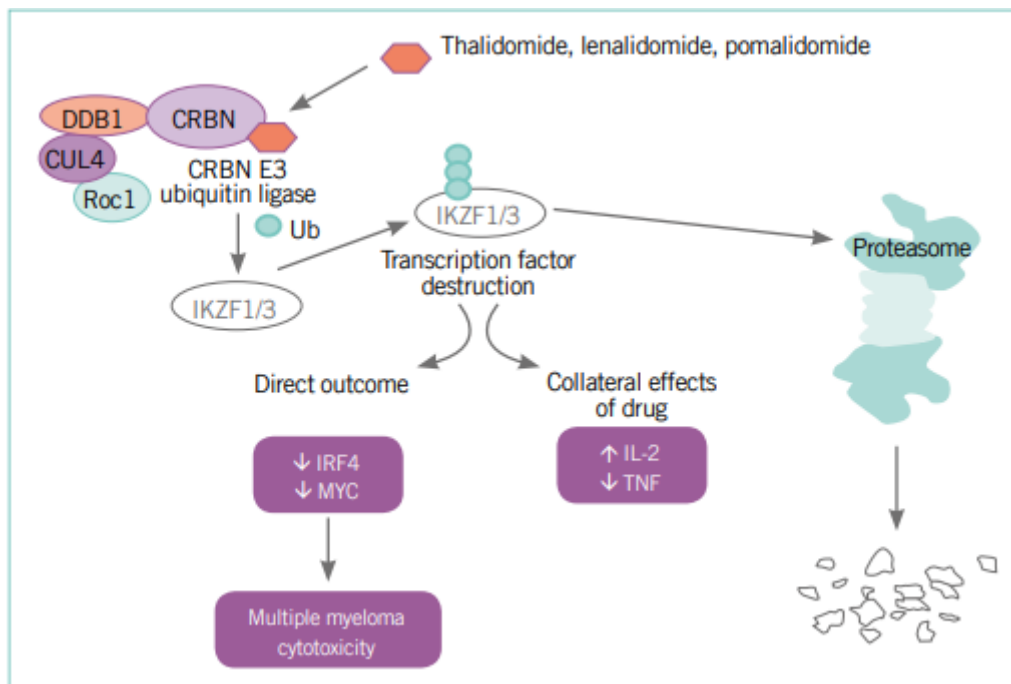


Figure 32 : Mécanisme d'action du Thalidomide et des IMiDs sur le Céréblon (CRBN), par ubiquitinylation (Ub) d'IKZF1 et destruction de celui-ci.
D'après Keith Stewart, EHA Plenary Session 6-14-2014.

i. Thalidomide :

En plus de son action sur le céréblon, la thalidomide exerce également son activité sur les cellules tumorales en inhibant la production de TNF- α (Tumor Necrosis Factor) et d'interleukines IL-6 et IL-12 (212). La thalidomide est administrée par voie orale et sa toxicité est dose-dépendante. La dose maximale recommandée pour une meilleure tolérance est de 200 mg par jour (213).

Une méta-analyse de 42 études et 1629 patients a confirmé l'efficacité de la thalidomide en monothérapie chez les patients atteints de MM en rechute avec un taux de réponse à 29%, une survie globale à 1 an estimée à 60% et 20% des patients non évolutifs à 2 ans (214).

Du fait de ses propriétés sédatives, la thalidomide est susceptible d'induire des Somnolence et vertiges. Il est donc recommandé de l'administrer le soir. La constipation est un autre effet indésirable majeur de la thalidomide, mais la neuropathie périphérique, notamment liées à une toxicité cumulative, peut justifier l'arrêt du traitement. Toutes les études utilisant la thalidomide ont rapporté ces effets.

Dans notre étude, 14,28% de nos patients ont présenté une toxicité liée au traitement essentiellement hématologique (3 cas), neurologique (2 cas).

L'AMM de la thalidomide a été accordée le 16/04/2008 en association au mélphealan et à la prédnisone en première intention de traitement chez les patients âgés de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose (215,216).

ii. Lénalidomide :

Le lénalidomide possède des effets cytotoxiques induits par multiples mécanismes comme l'inhibition du facteur nucléaire NFkB et de l'IRF-4 (Interferon Regulatory Factor 4), la régulation de l'expression des facteurs pro-apoptotiques et anti-apoptotiques, l'inhibition de l'adhésion cellulaire et de la production d'interleukine IL-6, l'amélioration de l'activité des cellules T et des cellules NK (Natural Killer) (217,218). Le lénalidomide agit également sur le métabolisme osseux en inhibant l'activité des ostéoclastes (219). La dose maximale recommandée du lénalidomide est de 25 mg à posologie d'une prise par jour par voie orale pendant trois semaines sur quatre. Les effets indésirables du lénalidomide sont différents de ceux observés avec la thalidomide : neutropénie, anémie, thrombocytopénie, malaise, troubles digestifs (diarrhées, constipation), crampes musculaires (217,220).

Cependant, l'utilisation à long terme de lénalidomide peut provoquer des tumeurs primaires secondaires (ou « Second Primary Malignancies » SPM). Ces tumeurs secondaires peuvent être à la fois hématologiques ou solides (217,221).

L'utilisation du lénalidomide doit par ailleurs être prudente chez les patients avec une insuffisance rénale car Son élimination étant essentiellement rénale, sa toxicité est d'autant plus importante chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 50ml/min. Cependant, il peut être utilisé si l'insuffisance rénale est modérée en ajustant la dose (222).

Le lénalidomide est commercialisé sous le nom Revlimid. Il est indiqué dans le traitement du MM :

- En première ligne chez les patients non éligibles à une greffe de CSH
 - o Associe à la dexaméthasone ou au mélphalan et la prédnisone (AMM le 19/02/2015)
 - o Associe à la dexaméthasone et au bortezomib (AMM le 13/05/2019)

iii. Pomalidomide

Le pomalidomide est un immunomodulateur de deuxième génération. Il s'agit d'une thérapeutique innovante, qui est une des seules ayant montré à ce jour une efficacité chez les patients ayant un MM réfractaire au Lénalidomide et au Bortézomib, qui sont maintenant des traitements de référence du myélome.

La dose initiale est de 4mg, de j1 à j21 de chaque cycle de 28 jours, par voie orale en une dose unique quotidienne. Cette prise doit être associée à la prise de Dexaméthasone par voie orale, à la dose de 40mg/semaine (j1 j8 j15 j22 de chaque cycle) ou de 20mg/semaine chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Les effets secondaires hématologiques les plus fréquents sont par ordre de fréquence : neutropénies (49,7 %), anémies (33%), thrombopénies (24,1%). Le taux de neutropénies dépend de la dose de Pomalidomide, ainsi que du nombre de lignes préalables de traitement.

Les principaux effets secondaires non hématologiques sont :

- Les infections (28,1%), dont la majorité sont des pneumopathies (10,9%).
Le plus souvent, ces infections ne sont pas associées à une neutropénie.
- Les maladies thromboemboliques veineuses 3 à 5%,
- Les neuropathies périphériques 1 à 2%. Ces deux effets indésirables correspondent à un effet classe des IMiDs, et leur taux est lié aux facteurs de risques propres aux patients. La principale cause de décès des patients est la progression du myélome, et non une toxicité médicamenteuse (223, 224)

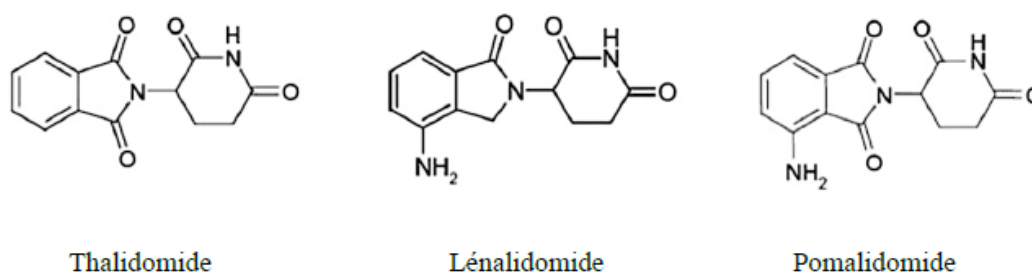


Figure 33 : structures chimiques de la thalidomide, du lénalidomide et du Pomalidomide

c) Nouvelles molécules : Anticorps monoclonaux :

i. Daratumumab :

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain IgG1κ de haute affinité contre la glycoprotéine transmembranaire de type II CD38. Cette glycoprotéine participe à la transduction du signal permettant la migration et l'adhésion cellulaire (225). Le CD38 est fortement exprimé à la surface des cellules plasmatisques normales et des cellules myélomateuses par rapport à sa faible expression sur les autres cellules non tumorales, par ce fait le CD38 est potentiellement une cible thérapeutique importante pour le traitement du myélome. Le daratumumab inhibe la croissance des

cellules tumorales exprimant le CD38 par différents mécanismes cytotoxiques comme la phagocytose médiée par les macrophages, la forte cytotoxicité médiée par le complément et dépendants des anticorps et par apoptose (226-228).

La posologie usuelle du daratumumab est de 16 mg/kg administré en perfusion intraveineuse à la fréquence d'une fois par semaine à une fois par mois selon les cycles. Une prémédication est nécessaire pour éviter les réactions liées à la perfusion, généralement majorées lors de la première perfusion (congestion nasale, toux, rhinite allergique, maux gorge, dyspnée). Afin de limiter la survenue ces réactions, la durée de la perfusion doit être prolongée (généralement sur six heures) lors de la première perfusion, puis elle peut être accélérée pour les perfusions suivantes. La diminution de dose à 8mg/kg sur 2 jours consécutifs peut également être envisagée si des perfusions plus rapides entraînent des effets indésirables (228). L'administration en 90 minutes à partir de la troisième infusion a été étudiée et a montré une bonne tolérance chez les patients sous couvert d'une prémédication (paracétamol, diphenhydramine et dexaméthasone) (229). L'administration sous cutanée à dose fixe de 1800 mg est également étudiée pour permettre de diminuer la durée de perfusion et a montré un profil d'innocuité amélioré tout en conservant une efficacité sur la réponse clinique (228,230).

Le daratumumab présente également une bonne tolérance clinique, les autres effets indésirables majoritairement décrits sont des effets hématologiques (thrombocytopénie, anémie, neutropénie) et pulmonaires (pneumonie) (227,228).

Le daratumumab est commercialisé sous le nom Darzalex.

ii. Isatuximab

L'isatuximab est un anticorps monoclonal humain d'immunoglobuline G1 (IgG1) ciblant un épitope spécifique sur CD38 distinct de celui cible par la daratumumab. Sa fixation au CD38 entraîne la mort de la cellule myélomateuse majoritairement par le biais de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps par les cellules NK (Natural Killer), mais aussi par la cytotoxicité dépendante du complément et par la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps. De plus, l'isatuximab induit une apoptose directe sur les cellules cibles. Son activité est potentialisée lors de sa combinaison avec d'autres agents cytotoxiques comme les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs. En effet il a été démontré que son association avec le pomalidomide accroît sa cytotoxicité cellulaire in vitro et son efficacité clinique (231). La dose d'isatuximab en monothérapie est de 20 mg/kg et de 10 mg/kg lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres chimiothérapies. L'isatuximab est bien toléré. Les effets indésirables décrits sont de l'ordre hématologique (anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie) ainsi que nausées, fatigue, dyspnée, toux, et des réactions liées à la première perfusion (225, 233,234).

Il est commercialisé sous le nom Sarclisa. Son utilisation fait l'objet d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte depuis le 23/12/2019 (235).

iii. Elotuzumab :

L'elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant la molécule d'activation lymphocytaire de signalisation F7 (SLAMF7). Cette protéine est fortement exprimée à la surface des cellules du myélome et des cellules NK et sa présence n'a pas été constatée sur les autres

tissus sains. L'elotuzumab induit la cytotoxicité à médiation dépendante des anticorps par la voie CD16 et active les cellules NK provoquant la mort ciblée des cellules myélomateuses (236). La posologie recommandée est de 10 mg/kg à 20

mg/kg en perfusion intraveineuse une fois par semaine à tous les 15 jours selon le schéma protocolaire et les associations. L'elotuzumab est bien toléré et n'apporte pas de toxicité supplémentaire lorsqu'il est utilisé en association. Les effets indésirables principalement observés sont les réactions liées aux premières perfusions (236–237).

L'elotuzumab a été approuvé par la FDA et l'EMA dans deux indications : en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez des patients atteints de MM ayant reçu un à trois traitements antérieurs ; en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients atteints de MM qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un IP (233)

d) Corticoïdes : méthylprednisolone, prednisone,

Dexaméthasone :

Par leur activité immunosuppressive, les corticoïdes sont utilisés en association aux médicaments cytotoxiques pour potentialiser leur action. En effet des études ont montré le rôle bénéfique des corticoïdes en association par rapport à l'agent cytotoxique utilisé en monothérapie sur l'allongement du temps de progression et l'allongement de la survie sans progression : La dexaméthasone est la plus couramment utilisée et s'administre à la posologie de 20 à 40 mg une à deux fois par semaine selon le schéma protocolaire et la tolérance. Associée au lénalidomide, la dexaméthasone est mieux tolérée à une posologie faible « low-dose » de 40 mg aux jours 1, 8, 15, 22 par rapport à une posologie plus élevée « high dose » de 40 mg aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 pour un cycle de 28 jours, en raison d'une diminution d'effets indésirables comme les infections, les thromboses veineuses, les faiblesses musculaires (238). La méthylprednisolone et la prednisone sont également des alternatives en cas de mauvaise tolérance à la dexaméthasone. Les corticoïdes ont aussi le rôle de prémédication pour prévenir les réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion des chimiothérapies (239).

e) Résumé des molécules et leurs indications en schéma :

La chronologie de la mise sur le marché des molécules pour le traitement du myélome et leurs indications en première, seconde ou troisième ligne sont résumées dans la figure 34.

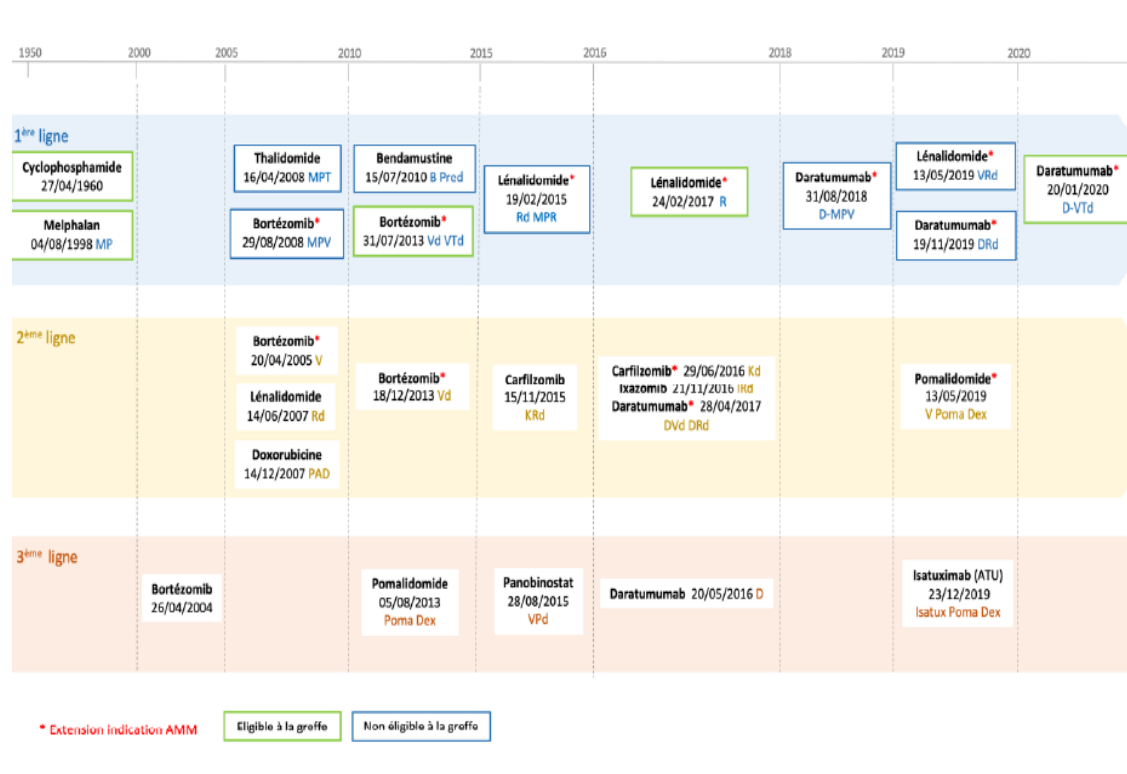


Figure 34. Chronologie des indications des molécules utilisées dans le traitement du Myélome Multiple selon leurs périodes de mise sur le marché et d'extension de l'AMM de 1950 à 2020.

Tableau 40 : schémas posologiques et efficacité chez les patients âgés atteints de Myélome.

Essai (année)	Schémas posologiques du traitement	Efficacité
VISTA (2008)240	Cycle de 6 semaines, total de 9 cycles Bortézomib : 1,3 mg/m ² IV Jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cycle 1-4) ; Jour 1, 8, 22, 29 (cycle 5-9) Melphalan : 9 mg/m ² Jour 1-4 Prednisolone : 60 mg/m ² Jour 1-4	SG médiane : 56,4 mois contre 43,1 mois pour MP Délai médian jusqu'au prochain traitement : 27 mois contre 19,2 mois pour MP Intervalle médian sans traitement : 16,6 mois contre 8,3 mois pour MP
RVd-Lite (2014)241	cycle de 35 jours Bortézomib : 1,3 mg/m ² par semaine en sous-cutané Jour 1, 8, 15, 22 Lénalidomide : 15 mg Jours 1-21 Dexaméthasone : 20 mg Jours 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 pour < 75 ans de l'âge; Jour 1, 8, 15, 22 pour l'âge ≥75 ans	SSP médiane : 35,1 mois SG médian : non atteint après 30 mois ORR : 91,4 %
FIRST (2014)242	Cycles de 28 jours, continus ou 18 cycles Lénalidomide : 25 mg Jours 1-21 Dexaméthasone : 40 mg Jours 1, 8, 15, 22 Cycle de 42 jours, total de 12 cycles Melphalan : 0,25 mg/kg Jour 1-4 Prednisolone : 2 mg/kg Jour 1-4 Thalidomide : 200 mg par jour	SSP médiane : 26 mois en Rd continu; 21 mois avec Rd18 ; et 21,9 mois avec MPT SG médiane : 59,1 mois pour Rd continu; 62,3 mois pour Rd18 ; 49,1 mois pour MPT ORR : 81 % en Rd continu ; 79 % en Rd18 ; 67% en MPT

EMN01 (2014)243	Cycle de 28 jours, total de 9 cycles d'induction MPR Lénalidomide : 10 mg Jours 1-21 Melphalan : 0,18 mg/kg Jour 1 à 4 pour les 65 à 75 ans ; 0,13 mg/kg pour les >75 ans Prednisolone : 1,5 mg/kg Jour 1-4 CPR Lénalidomide : 10 mg Jours 1-21 Cyclophosphamide : 50 mg en alternance jours pendant 28 jours dans les âges 65-75 ans; 21 jours chez les plus de 75 ans Prednisolone : 25 mg jours en alternance RdLénalidomide : 25 mg Jours 1-21 Dexaméthasone : 40 mg aux jours 1, 8, 15, 22 chez les 65 à 75 ans ; 20mg chez les personnes âgées de plus de 75 ans Entretien soit lénalidomide 10 mg Jours 1-21 ou en association avec la prednisolone 25 mg tous les deux jours	SSP médiane : 24 mois pour MPR ; 20 mois pour CPR ; 21 mois pour Rd SG à 4 ans : 65 % pour MPR ; 68% avec CPR; 58% avec Rd ORR : 71 % avec MPR ; 68 % avec CPR ; 74% avec Rd
--------------------	---	---

UPFRONT (2015)244	Cycle de 21 jours, total de 8 cycles VD Bortézomib : 1,5 mg/m² IV Jours 1, 4, 8, 11 Dexaméthasone : 20 mg Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (cycle 1 à 4); Jour 1,2, 4,5 (cycle 5-8) VTD Thalidomide : 100 mg Jour 1-21 VMP Melphalan : 9 mg/m² Jour 1-4 Prednisolone : 60 mg/m² Jour 1-4 Entretien avec bortézomib IV 1,5 mg/m² Jours 1, 8, 15, 22	SSP médiane : 14,7 mois avec VD ; 15,4 mois avec VTD ; 17,3 mois avec VMP (p=0,46) ORR sur 13 cycles : 73 % avec VD ; 80 % avec VTD ; 70% avec VMP SG médiane : 49,8 mois pour VD ; 51,5 mois pour VTD ; 53,1 mois pour VMP (p=0,79)
SWOG-S07777 (2017)245	Cycle de 21 jours, total de 8 cycles Bortézomib : 1,3 mg/m² IV Jours 1, 4, 8, 11 Lénalidomide : 25 mg aux jours 1-14 plus 20 mg aux jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Dexaméthasone : 40 mg Jours 1, 8, 15, 22 Cycle de 28 jours, total de 6 cycles Lénalidomide : 25 mg Jours 1-21 Dexaméthasone : 40 mg Jours 1, 8, 15, 22	SSP médiane : 43 mois contre 30 mois à Rd (HR : 0,712 ; p=0,0037) Durée de réponse médiane : 52 mois contre 38 mois en Rd (HR=0,695 ; p=0,0133) SG médiane : 75 mois contre 64 mois à Rd (HR : 0,709 ; p=0,0125)

TOURMALINE-MM2 (2020)246	Cycle de 28 jours, total de 18 cycles Ixazomib : 4 mg ou placebo aux jours 1, 8, 15 Lénalidomide : 25 mg aux jours 1-21 (10 mg pour les insuffisants rénale) Dexaméthasone : 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22 (20 mg si >75 ans) Après 18 cycles, la dexaméthasone a été arrêtée et le traitement continué avec ixazomib 3 mg et lénalidomide 10 mg	SSP médiane : 35,3 mois en IRd contre 21,8 mois en Rd (HR : 0,83 ; p=0,073) ORR : 82,1 % en IRd contre 79,7 % en Rd (HR : 1,16 ; p = 0,436). CR/sCR : 25,6 % en IRd contre 14,1 % en Rd (HR : 2,10 ; p<0,001)
CLARION (2019)247	Cycle de 42 jours, total de 9 cycles Carfilzomib : IV jours 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30 à 20 mg/m² le jour 1,2 du cycle 1 et 36 mg/m² par la suite ; OU bortézomib 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée ou IV aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 pour les cycles 1 à 4 ; Jour 1, 8, 22, 29 pour les cycles 5-9 ET Melphalan : 9 mg/m² Jour 1-4 Prednisolone : 60 mg/m² Jour 1-4	SSP médiane : 22,3 mois contre 22,1 mois en VMP (p=0,1590) ORR : 84,3 % contre 78,8 % en VMP (p=0,02)

AGMT-MM-02 (2020)248	Carfilzomib : 20 mg/m² le jour 1, 2 ; 27 mg/m² les jours 8, 9, 15, 16 pour le cycle 1 ; 27mg/m² aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 pour le cycle 2 ; 56 mg/m² aux jours 1, 8, 15 pour les cycles 3–9 Dexaméthasone : hebdomadaire (20 mg chez les patients âgés de ≥ 75 ans) Lénalidomide : 25 mg Jours 1–21 OU thalidomide 100 mg Jours 1–28 (50 mg chez les patients âgés de ≥ 75 ans) Après 9 cycles de chimiothérapie, randomisé pour recevoir soit le carfilzomib 56 mg/m² au jour 1 et au jour 15 toutes les 4 semaines ou observation pendant 1 an	Analyse intermédiaire ORR : 96,6 % SSP : 22,3 mois SG à 24 mois : 78,0 %
ALCYONE (2018)249	Cycle de 42 jours, total de 9 cycles Daratumumab : 16 mg/kg IV par semaine au cycle 1 ; toutes les 3 semaines en cycle 29 ; et toutes les 4 semaines jusqu'à l'arrêt. Bortézomib : 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée deux fois par semaine à la semaine 1,2, 4, 5 du cycle 1 et une fois par semaine les semaines 1, 2, 4, 5 du cycle 2–9 Melphalan : 9 mg/m² Jour 1–4 Prednisolone : 60 mg/m² Jour 1–4	SG à 36 mois : 78 % contre 67,9 % pour VMP HR pour le décès : 0,60 (p=0,0003) HR pour la SSP : 0,42 (p=0,0001) ORR : 90,9 % contre 73,9 % pour VMP (p<0,0001)

MAIA (2019)250	cycle de 28 jours Daratumumab : 16 mg/kg IV hebdomadaire Cycle 1-2 ; toutes les 2 semaines en Cycles 3-6 ; toutes les 4 semaines après Lénalidomide : 25 mg aux jours 1-21 (10 mg chez les insuffisants rénale) Dexaméthasone : 40 mg par semaine	SSP médiane non atteinte par rapport 31,9 mois en Rd HR pour la progression de la maladie ou décès : 0,56 (p<0,001). ORR : 92,9% contre 81,3% en Rd (p<0,001)
-----------------------	---	--

CPR: cyclophosphamide, prednisolone, Lénalidomide; CR/sCR: complete response/stringent complete response; HR: hazard ratio;
IRd: ixazomib, lenalidomide,dexamethasone; MP: melphalan ,prednisolone ; MPR: melphalan, prednisolone, lenalidomide;
MPT: melphalan, prednisolone, thalidomide; ORR: objective response rate;
SG: survie global ; SSP: survie sans progression ;
Rd: lenalidomide , dexamethasone;
Rd18: lenalidomide ,dexamethasone for 18 cycles;
VD: bortezomib dexamethasone;
VMP: bortezomib, melphalan, prednisolone; VTD: bortezomib, thalidomide, dexamethasone.

4. Recommandations thérapeutiques des Sujets âgés non éligibles à une intensification thérapeutique :

Dans une analyse couvrant une période de 35 ans, il a été constaté que quel que soit l'âge du diagnostic, il existe une tendance à l'amélioration du taux de survie globale des patients atteints de myélome.

Cette amélioration a été attribuée à l'introduction des nouveaux agents. Cependant, cette amélioration n'est statistiquement significative que pour le groupe des patients âgés de moins de 65 ans au moment du diagnostic (251). En effet, l'histoire naturelle de la maladie myélomateuse chez les sujets âgés est beaucoup plus complexe dans la mesure où cette notion de patients âgés couvre en réalité un groupe très hétérogène de patients qui ne sont pas nécessairement comparables.

Au-delà de la notion de l'âge civil, et afin de mieux cerner ces patients âgés, il est impératif de tenir compte des modifications physiologiques liées à l'âge, mais également de la notion de « comorbidité » et de « polymédication », situations assez fréquentes chez les patients âgés. D'autre part, le statut cognitif et psychologique, de même que le statut nutritionnel et la notion d'autonomie sont également à prendre en compte. Enfin, il est indéniable que l'environnement familial et social peut jouer un rôle important, s'agissant de la prise en charge de patients âgés. L'ensemble de ces paramètres met en exergue l'importance de l'évaluation gériatrique chez ces patients (251).

➤ Impact de la réponse complète dans le myélome du sujet âgé :

Avant l'ère des nouveaux médicaments, il était quasiment exceptionnel de pouvoir obtenir une rémission complète dans le myélome. Naturellement, la question du bénéfice potentiel de l'obtention d'une rémission complète chez un patient âgé atteint de myélome à l'ère des nouveaux agents est posée. Dans une méta-analyse ayant inclus trois études randomisées de phase III (n = 1 175 malades), Gay et al.

ont pu montrer un bénéfice statistique significatif, tant au niveau de la survie sans progression qu'au niveau de la survie globale en faveur des patients âgés ayant pu obtenir une rémission complète au décours de leur traitement. Ce bénéfice est aussi démontré dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans (252).

La combinaison incluant le melphalan, la prédnisone et la thalidomide (MPT) a été la première à être approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du myélome du sujet âgé. Une méta-analyse et une revue systématique des six études randomisées de phase III qui ont comparé cette combinaison par rapport au schéma traditionnel historique de type melphalan-prednisone (MP), a clairement montré que le schéma MPT est significativement supérieur au schéma MP en termes de réponse objective, d'obtention de rémission complète, de survie sans progression ou sans événement, mais pas en matière de survie globale (253). Dans ces différentes études, le taux de rémission complète constaté est aux alentours de 10 à 15 % maximum. La limite principale de cette combinaison thérapeutique est son profil de tolérance avec une incidence élevée des événements thromboemboliques et de neuropathie périphérique, obligeant environ 40 à 45 % des patients à arrêter le traitement (254,255). D'autres combinaisons à base de thalidomide ont été développées, telles que thalidomide, cyclophosphamide et dexaméthasone (CTD) (256). La thalidomide a été également testée avec la dexaméthasone seule (257). Le développement de ce schéma chez le sujet âgé avec un myélome illustre clairement la problématique de l'équilibre entre toxicité et efficacité quand il s'agit de s'adresser à des patients âgés et potentiellement fragiles.

La combinaison incluant melphalan, prednisone et bortezomib

(MPV) est la deuxième combinaison approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du myélome du sujet âgé. Cette combinaison a été validée à travers une étude de phase III internationale randomisée, dite étude VISTA (258). Cette étude

a montré un bénéfice à la fois en termes de survie sans progression qu'en termes de survie globale en faveur du bras MPV. Les résultats de cette étude ont été mis à jour récemment avec un long suivi médian de 60 mois, confirmant le bénéfice de survie en faveur du bras MPV. La survie globale à 5 ans était de 46 % dans le bras MPV contre 34 % dans le bras MP seul [259]. Au niveau des effets secondaires, la complication

Principale observée dans le bras MPV était celle de la neuropathie

Périphérique sensorielle avec une incidence d'environ 14 % de grade

III-IV contre 0 dans le bras MP Ces résultats ont permis l'obtention de mise sur le marché européen du bortézomib en première ligne de traitement chez les patients âgés atteints d'un MM en association avec le MP. Un schéma plus léger est utilisé en pratique dans de nombreux centres.

La Société américaine d'hématologie a publié en 2020 une étude qui a été réalisé chez 40 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et qui sont inéligibles à la transplantation, sur une période de 4 ans, et qui ont bénéficié l'administration des nouveaux molécules (IMiD ,IP) Le taux de réponse global (ORR) a été obtenu dans (85 %), y compris la RC dans (12,5 %), le VGPR dans (32,5%) et le PR dans (30 %). (5 %) patients ont obtenu une MRD négative. Des MS ont été observés chez (7,5%) patients. (260)

Une étude multicentrique de l'ouest Algérien a été réalisée sur une période de 10 ans chez les patients âgés de plus de 65 ans (n=281), La réponse globale était de 60,8% avec 10.6% de réponse complète, 23,7% des VGPR, 26,5% de réponse partielle et 9,7 % de maladie stable. (261)

Autre étude multicentrique a été réalisé par la Société japonaise du myélome et du Réseau européen du myélome sur des patients âgée entre 65 et 70 ans et qui ont reçu comme traitement initial chimiothérapie conventionnelle ; autres patients ont été traités avec de nouveaux schémas thérapeutiques contenant IP ou IMDS. (262)

Des patients supplémentaires ont été traités par chimiothérapie conventionnelle plus auto-GCS, et patients ont été traités avec un nouveau schéma thérapeutique à base d'agents plus auto-GCS. Les caractéristiques de base selon le traitement initial sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des patients selon le traitement initial

	Conventional chemotherapy		Novel agent		Chemotherapy + auto-SCT		Novel agent + auto-SCT	
Patients	192		88		21		17	
Males/females	102/90		47/41		9/12		9/8	
Mean age $\pm$ SD, years	67 $\pm$ 1		67 $\pm$ 1		66 $\pm$ 1		67 $\pm$ 1	
Type of M protein: IgG/IgA/IgD/IgJ/other	104/47/5/31/5		45/24/2/16/1		10/4/0/7/0		10/5/0/2/0	
Performance status: 0/1/ $\geq$ 2 ^a	46/65/76		29/16/9		6/10/3		7/5/5	
Durie-Salmon stage: I/II/III ^b	14/39/139		6/23/52		0/9/12		2/2/13	
ISS: I/II/III ^c	45/62/72		23/29/27		8/10/2		10/6/1	
Therapy	MP	83	BD/BAD	33	VAD + sHDM	9	BD + sHDM ^e	14
	VAD	56	MPB	29	VAD + tHDM	7	BD + tHDM	3
	HDD	25	MPL	17	MP + sHDM	2		
	other ^d	28	TD/MPT	9	MP + tHDM	1		
					HDD + sHDM	2		
<i>Best response</i>								
CR	4 (2%)		10 (11%)		5 (24%)		4 (24%)	
VGPR	15 (8%)		21 (24%)		10 (48%)		7 (41%)	
PR	85 (44%)		33 (38%)		5 (24%)		5 (29%)	
SD	73 (38%)		22 (25%)		1 (5%)		1 (6%)	
PD	15 (8%)		2 (2%)		0 (0%)		0 (0%)	

Values represent numbers of patients, except where indicated otherwise. MP = Melphalan + prednisolone; VAD = vincristine + adriamycin + dexamethasone; HDD = high-dose dexamethasone; BD = bortezomib + dexamethasone; BAD = bortezomib + adriamycin + dexamethasone; MPB = melphalan + prednisolone + bortezomib; MPL = melphalan + prednisolone + lenalidomide; TD = thalidomide + dexamethasone; MPT = melphalan + prednisolone + thalidomide; sHDM = single high-dose melphalan; tHDM = tandem high-dose melphalan; SD = stable disease; PD = progressive disease.

^a Data not available for 41 patients.
^b Data not available for 7 patients.
^c Data not available for 23 patients.
^d Other regimens were: ranimustine + vindesine + melphalan + prednisolone; vincristine + melphalan + dexamethasone $\pm$ ranimustine; methyl prednisolone + vincristine + melphalan + prednisolone.
^e Two patients received 140 mg/m² melphalan and the other patients received 200 mg/m² melphalan.

Dans la série du meryem el yaaqoubi (MM sujet jeune), l'évolution des patients éligibles à l'ASCT et autogreffés par la suite ont été classé en post ASCT avec un taux de réponse globale ORR était de 100% dont 45,45% RC, 39,4% TBRP, 15,15% RP, 0%MS, 0 %MP. (77)

Les schémas de notre série ont tous inclus au moins un nouvel agent (IMiDS, IP) et l'évaluation de la réponse thérapeutique à la fin du traitement selon les critères IMWG a été marquée par : un taux de réponse globale (OOR) de l'ordre de 77,14% dont 54,28% TBRP ou plus, 22,86% RP.

Tableau 41 : montrant la réponse thérapeutique dans les différentes séries à la fin de traitement du 1^{er} ligne

	Mizuki Ogura et al n=40 (non éligible) (260)	Z.Zouaoui et al n= 281 (non éligible) (261)	Ozaki et al. n= 88 (non éligible) (262)	Meryem el Yaaqoubi n= 36 (éligible) (77)	Notre série n=35 (non éligible)
RC	12,5 %	10 ,6%	11%	45,45%	-----
VGPR	32,5%	23,7%	24%	39,4%	54,28%
RP	30 %	26,5%	38%	15,15%	22,86%
MS	7,5%	9,7%	25%	-----	8,58%
MP	-----	-----	2%	-----	14,28%

En comparaison avec les autres séries de patients non éligibles à une intensification nos résultats paraissent au même niveau. Comme attendu ces résultats sont moins bons que ceux de la série d'El Yaacoubi qui a rapportés les résultats de patients ayant bénéficiés d'une intensification.

➤ **Recommandations pour le traitement de première ligne du MM selon**

ESMO (2021) :

L'ajout de Dara à VMP et Rd a créé deux nouvelles normes de soins. DaraVMP et DaraRd ont été approuvés par l'EMA en octobre 2019, sur la base des résultats de deux grandes études de phase III. Dans l'étude ALCYONE, 706 patients atteints de NDMM (Myélome multiple nouvellement diagnostiqué) qui n'étaient pas éligibles pour l'ASCT ont été randomisés pour recevoir 9 cycles de VMP seul ou avec Dara (DaraVMP) ; puis Dara a été administré jusqu'à progression de la maladie. (263)

À un suivi médian de 40 mois, la SSPm était de 36,4 mois contre 19,3 mois pour les bras DaraVMP et VMP, respectivement, tandis que le taux de SG à 36 mois était de 78 % et 68 % pour les deux groupes. (264)

Dans l'étude MAIA, 737 patients NDMM qui n'étaient pas éligibles pour l'ASCT ont été randomisés pour recevoir DaraRd ou Rd jusqu'à progression de la maladie. À un suivi médian de 28 mois, la SSP estimée à 30 mois était de 70,6 % dans le groupe DaraRd et de 55,6 % dans le groupe Rd. (265)

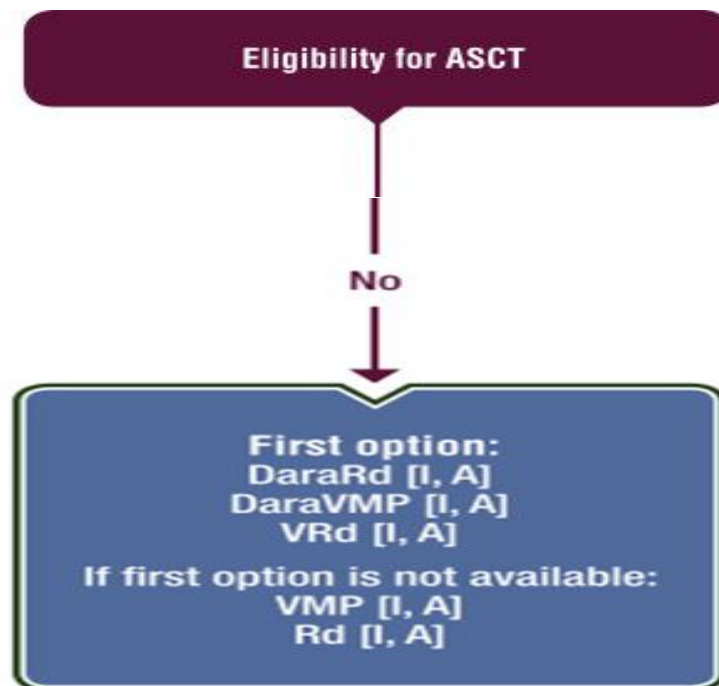


Figure 35 : Traitement de première ligne du myélome multiple selon les recommandations de l'ESMO 2021.

ASCT : autogreffe de cellules souches ;

DaraRd : daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone ;

DaraVMP: daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone;

DaraVTD: daratumumab/bortézomib/thalidomide/dexaméthasone;

Rd: lénalidomide/dexaméthasone;

VCD: bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone;

VMP: bortézomib/melphalan/prednisone;

VRd: bortézomib/lénalidomide/dexaméthasone;

VTD: bortézomib/thalidomide/dexaméthasone.

- Lorsque DaraRd et DaraVMP ne sont pas disponibles, VRd est l'option préférée chez les patients en forme ; Rd et VMP peuvent être envisagés pour les patients qui ne peuvent pas recevoir les régimes précédents.

5. Traitement symptomatique :

La prise en charge symptomatique comprend le traitement des diverses manifestations cliniques de la maladie du patient pour améliorer sa qualité de vie et son confort. La prévention des principaux effets indésirables des traitements cytotoxiques fait également partie du traitement symptomatique.

a) Troubles osseux :

La lésion osseuse se manifeste d'abord par des douleurs croissantes réfractaires aux traitements antalgiques classiques et sont décelables dans 70 à 80% des cas. (266) La prise en charge de cette atteinte est essentielle car elle constitue un risque important de fracture et/ou de compression de la moelle épinière.

Les biphosphonates (BP) constituent la classe thérapeutique privilégiée dans l'endiguement de ces lésions en favorisant la prolifération et la différenciation des ostéoblastes ainsi que la capacité des ostéoclastes à subir l'apoptose. (267) Par conséquent, ce mécanisme d'action permet de rétablir la balance ostéogénèse – ostéolyse en faveur de la formation osseuse. Les BP contribuent également à réduire le taux de calcium sérique dans l'hypercalcémie et diminuent la composante algique des lésions. (267) Bien qu'il existe des BP administrables par voie orale (PO – Per Os), la voie intraveineuse (IV) est la voie recommandée avec pour principales molécules recommandées sont le pamidronate et l'acide zolédronique.

Le schéma d'administration est respectivement d'une injection toutes les 3 à 4 semaines à raison de 90mg à administrer sur 2 à 4h pour le pamidronate et 4mg à administrer sur 15 minutes pour l'acide zolédronique tout en respectant une diminution des doses en cas d'insuffisance rénale modérée. Les BP sont formellement contre-indiqués devant une clairance rénale inférieure à 15mL/min. (266,268) La durée de traitement maximale par BP est restreinte à 2 ans car la balance bénéfice–risque d'une utilisation sur une durée supérieure n'a pas été démontrée. (266)

Un examen dentaire est essentiel avant toute initiation d'un traitement par BP dans le but de dépister tout risque d'ostéonécrose de la mâchoire et une supplémentation vitamino-calcique est recommandée pour une utilisation à long terme.

La radiothérapie s'est avérée efficace dans la prise en charge palliative de la compression de la moelle épinière ainsi que dans le soulagement des douleurs qui ne peuvent être contrôlée par les antalgiques conventionnels. Celle-ci doit être de faible dose (10–30Gy par séance) afin de réduire l'effet myélotoxique des radiations sur la moelle osseuse. (266)

En cas tassement vertébral important et de compression majeure nécessitant la réalisation d'un geste chirurgical, la kyphoplastie est le geste à privilégier. (266)

b) Troubles hématologiques

Le principal désordre hématologique est l'anémie qui survient chez 75% des patients nouvellement diagnostiqués. (270) Celle-ci est souvent exacerbée par l'administration d'un traitement chimiothérapeutique myélotoxique. La transfusion sanguine peut être utilisée chez les patients en anémie profonde afin de restaurer rapidement l'hémoglobine.

En cas d'anémie chronique, l'administration hebdomadaire d'érythropoïétine (EPO) est à privilégier avec pour objectif de ne pas dépasser le seuil de 12g/dl d'hémoglobine afin de prévenir le risque de thrombose chez les patients traités par IMiD. (270) Ces patients doivent être traités par dose préventive d'héparines de bas poids moléculaire ou par 100mg d'aspirine par jour pour prévenir le risque thromboembolique. Si l'hémoglobine ne s'améliore pas après 4 semaines de traitement, un arrêt de l'EPO doit être envisagé. (269)

L'atteinte des leucocytes définie par une neutropénie et/ou une lymphopénie favorise le développement d'infections chez les patients. Ces infections, comme les neutropénies fébriles, peuvent engager facilement le pronostic vital du patient. La

vaccination s'est avérée efficace pour limiter ces infections, mais peut être controversée en raison de la perte de lymphocytes mémoire. Les vaccins à privilégier sont ceux d'Influenza virus, Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae.

(270)

La prophylaxie antivirale est recommandée jusqu'à 6 semaines après l'arrêt de l'IP, car une fréquence significative de réactivation du zona a été observée chez les patients traités par IP. (270) Enfin, une supplémentation mensuelle par immunoglobulines polyvalentes n'est pas utilisée de manière systématique mais constitue un atout chez les patients en hypogammaglobulinémie sévère avec des infections à répétition. (270,271)

c) Altération de la fonction rénale

L'insuffisance rénale survient chez 50 % des patients nouvellement diagnostiqués, avec un taux de mortalité plus élevé chez les patients qui n'améliorent pas la fonction rénale dans les mois qui suivent. (272)

L'hypercalcémie due à la résorption osseuse exagérée favorise le phénomène de déshydratation et ainsi d'IRA. Celle-ci est généralement contrôlée par une hyperhydratation et/ou par administration de calcitonine en cas d'hypercalcémie sévère. (273) Comme mentionné ci-dessus, les BP ont un effet bénéfique dans le traitement de l'hypercalcémie en favorisant son utilisation par les ostéoblastes. Chez les patients atteints d'IRA sévère, un bloc de dexaméthasone à raison de 40mg par jour pendant 4 jours est souvent administré au patient.

L'IRC est le résultat de l'atteinte tubulaire puis glomérulaire des néphrons sous l'action des FLC. La plasmaphérèse, élimine cet excès de protéines et permettant ainsi de diminuer l'atteinte rénale. (274) Cependant son utilisation reste limitée dans la mesure où l'élimination du taux de FLC est estimée à 10% par séance de plasmaphérèse. (273)

L'insuffisance rénale constitue une problématique dans le choix des traitements utilisés dans la prise en charge du patient notamment par rapport aux traitements néphrotoxiques ou les traitements s'éliminant majoritairement par épuration rénale. Les médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les produits de contraste iodés doivent être évités. Dans le cadre de l'IMID, seul le lénalidomide est essentiellement éliminé par voie rénale, son utilisation chez un patient insuffisant rénal nécessite donc une adaptation posologique par diminution de la dose journalière.

Les IP n'étant pas éliminé par le rein, leur utilisation, en particulier le bortézomib, est recommandée chez l'insuffisant rénal. (270,274)

d) Neuropathies périphériques

Ces symptômes résultant de la démyélinisation progressive de la partie axonale des neurones se manifestent cliniquement par des troubles sensorimoteurs de type fourmillements, engourdissements, picotements, sensation de brûlure, et parfois faiblesse musculaire. (275) Ces affections, préférentiellement distales et symétriques, peuvent se révéler contraignantes pour le patient et affecter sa qualité de vie. Il existe deux origines physiopathologiques de la neuropathie périphérique (NP) L'un vient du MM, et son véritable mécanisme est encore mal compris et le seconde provient des traitements utilisés dans la pathologie. Les NP induites par les traitements affecte jusqu'à 75% des patients et sont imputables aux 2 classes thérapeutiques majeures que sont les IMID et les IP. (275)

Parmi les IMID, la thalidomide est décrite comme la molécule la plus incriminée dans la NP. Sa toxicité axonale est cumulative et dose-dépendante. Certaines NP apparaissent pendant le traitement, mais peuvent survenir même après l'arrêt. La diminution de dose en cas d'apparition de NP avérées est à envisager mais si celles-ci persistent malgré tout, l'arrêt du traitement s'impose. Les atteintes neuronales de la thalidomide sont peu voire non réversibles. (275)

Parmi les IP, le bortézomib est la molécule la plus concernée par les NP. A l'instar du thalidomide, sa toxicité est réversible ce qui donne la possibilité au clinicien de faire une pause transitoire puis de réintroduire le traitement.(275) Les options pour maîtriser les NP induites par le bortézomib s'opèrent par des variations concernant les modalités d'administration : la posologie de 1,3mg/m² peut être diminuée à 1mg/m² ou 0,7mg/m², la fréquence d'injection bihebdomadaire peut être espacée à une seule injection par semaine, enfin la voie sous-cutanée (SC) peut être privilégiée à la voie IV.(275)

Divers traitements sont utilisés pour soulager les patients de leurs NP mais il existe actuellement trop peu d'études pour pouvoir émettre des recommandations. Parmi ces traitements sont utilisés les GABA ergiques (gabapentine et prégabaline) ou l'acétyl-L-carnitine. Depuis quelques années, la voie topique a développé un intérêt particulier concernant cette prise en charge, l'utilisation de préparation de baclofène-amitriptyline-kétamine et plus récemment de patchs concentrés de capsaïcine ont montré une efficacité dans la réduction des douleurs neuropathiques chimio-induites. (275,276)

e) Traitement de la douleur

La prise en charge de la douleur repose sur l'utilisation d'analgésiques par voie systémique pouvant être associés à un traitement local. Les analgésiques utilisés par voie systémique comprennent les antalgiques de palier I, II, et les opioïdes, en fonction de l'intensité de la douleur, la voie orale devant être privilégiée.

Tableau 42 : Échelle antalgique de l'OMS (166)

Palier	Principe actif
Palier 1	Paracétamol, AINS (contre indiqués en cas de MM)
Palier 2 (opioïdes faibles)	Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol
Palier 3 (opioïdes forts)	Morphine, chlorhydrate de morphine, Fentanyl, Buprénorphine

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h)

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain.

Les bisphosphonates peuvent avoir également un effet antalgique.

6. Traitement de la 1ère rechute :

Actuellement, les stratégies de première intention incluent fréquemment un traitement par lénalidomide jusqu'à progression, entraînant un nombre croissant de patients réfractaires à cette drogue dès la première rechute. Les recommandations ESMO et IMWG actualisées soulignent l'importance du statut de résistance au lénalidomide +/- Bortezomib dans le choix du traitement de deuxième intention.

➤ Sujets sensibles au lénalidomide :

Cette catégorie est définie selon les recommandations IMWG par la non-exposition antérieure au lénalidomide ou par une rechute survenant plus de 6 mois après son arrêt en cas de traitement à durée fixe.

Les recommandations pour ces patients s'accordent sur l'utilisation, si elle est tolérable, d'une triplette à base de Rd. Les essais de phase III POLLUX, ASPIRE, ELOQUENT 2 et TOURMALINE ont respectivement, ont démontré un bénéfice en PFS de l'ajout du daratumumab, du carfilzomib, de l'élotuzumab ou de l'ixazomib, en comparaison au Rd seul. À ce jour, seules les associations EloRd et KRd ont montré un bénéfice en survie. L'association apportant le meilleur bénéfice en SSP est le D-Rd (PFS médiane de 44,5 mois) dont les données de survie sont encore attendues.

➤ Sujets réfractaires au lénalidomide :

Cette catégorie de patients n'était majoritairement pas incluse dans les essais de phase III à base de l'association Rd. Les traitements historiques de ces patients étaient l'association Vd, ou VCd. Les essais de phases III ENDEAVOR, CASTOR et

OPTIMISM ont respectivement démontré la supériorité en SSP des associations Kd, D-Vd et PVd sur le schéma classique Vd. Les essais CANDOR et IKEMA ont quant à eux démontré la supériorité respective de l'ajout de daratumumab ou d'isatuximab à l'association Kd.

Tableau 43 : recommandations des groupes ESMO et IMWG pour le traitement de la première rechute 2021. (277)

	Patients réfractaires au lénalidomide	Patients non réfractaires au lénalidomide
Recommandations ESMO	PVd [IA] D-Vd [IA] D-Kd [IA] Isa-Kd [IA] Ven-Vd si t(11;14) [IA]	D-Rd [IA] KRd [IA] IRd [IA] Elo-Rd [IA]
Recommandations IMWG	PVd, D-Kd, or Isa-Kd [IA] DVd or Kd [IB]	D-Rd [IA] ou KRd [IA] DVd, Kd, DKd, Isa-Kd, IRd, Elo-Rd, PVd, ou SVd [IB]

Chez ces patients, les options de traitement préférées par les recommandations de l'IMWG sont les associations : PVd, D-Kd ou Isa-Kd. Le traitement approuvé par l'EMA et préférentiellement recommandé par l'ESMO est l'association PVd. L'association Isa-Kd a également reçu l'approbation récente de l'EMA. L'ESMO recommande l'utilisation préférentielle des associations Isa-Kd et D-Kd chez les patients déjà exposés au bortézomib. L'association D-Kd est celle qui pour l'heure a donné la meilleurs PFS, mais cette option de traitement n'est pas encore remboursée (tableau 43).

7. Evolution et survie :

Le traitement des sujets âgés (au-delà de 65 ans) a reposé pendant longtemps sur l'association Melphalan–Prednisone (MP) avec une survie globale à 5 ans de 34%, un taux de réponse partielle ne dépassant pas 50% et une survie médiane de 30 mois. L'apport de nouvelles molécules a permis de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie avec une survie globale à 5 ans de 46 % (259) et avec un taux de rémission complète malheureusement qui ne dépasse pas le 15% contrairement aux sujets jeunes autogreffés que l'on estime d'obtenir aujourd'hui environ 50 % de réponses complètes, une médiane de survie entre 5 et 7 ans (278).

Dans la serie Mizuki Ogura et al (sujet âgée non éligible) utilisant les nouveaux agents après un suivi médian de 20 mois, le taux de survie globale était de 64,3 %. (260)

Dans la série de Meryem el yaaqoubi (sujet jeune éligible) après un suivi médian de 40 mois, le taux de survie globale était de 88,89%. (77)

Dans notre série après un suivi médian de 30 mois, la survie globale est de 60%.

Tableau 44 : Etude comparatif de survies médianes par rapport aux différentes séries

Série	Suivie médian	Survie global	SSP
Meryem el yaaqoubi n=36	40 mois	88,89%	75%
Mizuki Oguraet al n=40	20 mois	64,3%	---
Notre série n=35	30 mois	60%	42,85%

CONCLUSION

Le myélome multiple est hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère).

Le diagnostic de myélome multiple est simple reposant sur la mise en évidence d'une prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse.

La prise en charge du MM est en permanente évolution, et ces dernières années ont été la scène d'avancées majeures en termes de physiopathologie, de diagnostic, de traitement et de suivi des patients. Si le traitement des patients jeunes est bien codifié faisant appel à une intensification thérapeutique améliorant considérablement la survie des patients, celui des patients unfit à cette procédure n'est pas standardisé. Les sujets âgés ou fragiles non éligibles à l'intensification, sont eux traités par chimiothérapie seule. L'avènement des nouveaux agents, dont les deux premières classes sont les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs, a permis une nette amélioration du pronostic des patients atteints de myélome, avec une survie en constant amélioration. D'autres molécules sont en cours d'étude, avec d'importants espoirs fondés en particulier sur les anticorps monoclonaux ainsi que les autres immuno thérapies.

De nombreuses études sont encore en cours, dont les résultats seront sûrement porteurs de nouveaux progrès, et démontrent l'intérêt constant de la communauté médicale et scientifique pour cette pathologie complexe.

.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche d'exploitation utilisée pour l'étude.

Identité :

1. Nom, prénom :
2. Sexe : ☐ homme ☐ femme
3. Age :
4. Origine :

ATCD : ☐ Diabète ☐ HTA ☐ Obésité, ATCD familiaux ☐, ATCD toxiques : ☐ Tabagisme ☐ Pesticides ☐ Autres

Clinique :

Motif de consultation :

Délai d'évolution :

Sd généraux : fièvre, Amaigrissement, score OMS

Sd hématologique :

Sd anémique : ☐ oui ☐ non

Sd hémorragique : ☐ oui ☐ non

Sd tumoral : ☐ oui ☐ non

Sd infectieux Sièges : ☐ Urinaire ☐ Pulmonaire ☐ Septicémie

Sd osseuse :

Douleurs osseuses : Sièges : ☐ axial ☐ périphérique ☐ diffuse

Horaires : ☐ inflammatoire ☐ mécanique ☐ mixte

☐ Fracture pathologique ☐ Tuméfactions osseuses, Sièges :

Sx neurologiques : ☐ atteinte central ☐ atteinte périphérique

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

Sx thromboemboliques : ☐ TVP ☐ EP ☐ AVC

Paraclinique :

Biologique :

• NFS :

HB= VGM= CCMH= réticulocytes=
GB= lymph= PNN= PLQ=

• Fonction rénale :

Urée = Créat = clearance (MDRD)=
PU de 24h = calcémie corrigée= phosphorémie=
Taux de protides= acide urique= albumine=

• Autres :

CRP= VS= LDH = EPP= Immunofixation = FLC =
Myélogramme = BOM =

Radiologique :

– Bilan osseux :

- ☐ Rx de crâne ☐ Rx des os longs ☐ Rx de rachis ☐ Rx de bassin
☐ TDM \IRM médullaire ☐ pet-scan

-Type de lésion: ☐ Déminéralisation diffuse ☐ Tassements ☐ Compressions médullaires
☐ Ostéolyses, Siège : ☐ Ostéocondensation, Siège: ☐ Fractures, Siège : ☐ Plasmocytome osseux, Siège : ☐ Absence des lésions.

Facteurs pronostic :

Albumine = $\beta 2$ micro globuline = LDH =
·Stade classification SALMON et DURIE ☐ I ☐ II ☐ III
·Stade classification ISS ☐ I ☐ II ☐ III

Traitement :

-Traitement spécifique :

Traitement de 1^{er} ligne :

Date du début de traitement :

Evolution sous traitement :

- A la 3^{ème} cures :

☐ Réponse complète stricte ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐
Réponse partielle ☐ Maladie stable ☐ Maladie progressive

- Réponse la fin de traitement :

☐ Réponse complète stricte ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐
Réponse partielle ☐ Maladie stable ☐ Maladie progressive

-Les effets secondaires :

-Evolution au long cours :

☐ Rechute :

Date de rechute :

Traitement de rattrapage :

Date du traitement de rattrapage :

La réponse après traitement du rattrapage :

☐ Réponse complète stricte ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐
Réponse partielle ☐ Maladie stable ☐ Maladie progressive

Délai entre traitement de 1^{er} et 2^{ème} ligne :

☐ Décès :

- Date du décès

- Cause de décès :

☐ Toujours suivi ☐ perdu de vue

-Traitement symptomatique : ☐ biphosphonates ☐ Transfusion

☐ Plasmaphérèse ☐ Hémodialyse ☐ Traitement Neurochirurgical ☐ Antalgiques ☐
Radiothérapie ☐ Abstention

Annexe 2 : Critères de réponse thérapeutique (IMWG) :

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
RC stringente	- RC + - rapport κ/λ normal et - absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie
RC	- Immunofixation sérique et urinaire négative - Plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ - Disparition des plasmocytomes
TBRP	- IgM non détectée à l'électrophorèse ou - Diminution $\geq 90\%$ de l'Ig sérique et PBJ $< 100\text{mg}/24\text{h}$
RP	- Diminution de l'IgM sérique $\geq 50\%$ et diminution de la PBJ $\geq 50\%$ ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$ - Si Ig non mesurable : baisse d'au moins 50% de la différence entre la CL atteinte et celle non atteinte - Si chaînes légères libres non mesurables : diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire (si valeur initiale $\geq 30\%$) - Diminution d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes initialement présents
Maladie stable	- Absence de critère de RC, TBRP, RP ou progression
Maladie progressive	- Augmentation d'au moins 25% par rapport au taux initial pour : Ig monoclonale (augmentation d'au moins 5g/l) PBJ (augmentation d'au moins 200mg/24h) Différence entre la chaîne légère atteinte et non atteinte - Plasmocytose médullaire (au moins 10%) - Apparition d'une hypercalcémie ($> 115\text{mg/l}$ ou $2,65\text{mmol/l}$) Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes

Table 1. Recommendations on examinations at diagnosis, during follow-up and at relapse of MIM

Tool	Diagnosis	At response	At follow-up	At relapse
Blood	Blood count and blood smear Serum electrophoresis and IF Serum-free light chain Serum immunoglobulin levels Renal and liver function tests Calcium Lactate dehydrogenase Albumin, β 2m Flow cytometry	Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Optional	Obligatory (IF for CR confirmation) Obligatory to confirm sCR Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Optional Not required	Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Obligatory Optional Optional
Urine	Urine sample from 24 h urine collection to check for proteinuria and light-chain proteinuria Urine electrophoresis and IF electrophoresis	Obligatory (IF for CR confirmation) Obligatory to confirm CR or for non-secretory MM Obligatory to confirm MRD negativity in CR or sCR patients	Obligatory (IF for CR patients) Not required Every 12 months in CR and/or MRD-negative patients ^a Not required	Obligatory Optional (obligatory for non-secretory disease) Optional
Bone marrow	BM cytology and biopsy to confirm plasmacytosis and monoclonality NGF or NGS to detect clonal plasma cells Cytogenetics: karyotype and FISH for detection of del(17p), t(4;14), t(14;16), ampl 1q/gain 1q, t(11;14) Advanced techniques: GEP, NGS	Obligatory Obligatory Not required	For clinical trials use only Not required	Obligatory for del(17p), ampl 1q/gain 1q and t(11;14) For clinical trials use only
Imaging	WBLD-CT PET-CT Whole-body MRI	Obligatory Optional (it may be carried out instead of WBLD-CT if available) Not required	For clinical trials use only Not required Obligatory to confirm imaging MRD Not required	Obligatory Optional Optional Optional

^b Recommended based on panel consensus in order to confirm extramedullary MRD negativity in patients who are MRD-negative in the bone marrow.

PFS outcomes, compared with patients not showing a decreasing pattern of MRD.⁹⁰

RESUME

RESUME

Introduction :

Le myélome multiple est hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire clonale maligne qui sécrète dans la majorité des cas une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère). Nous rapportons dans ce travail l'étude d'une série des patients unfit présentant un myélome multiple.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude retrospective incluant tous les patients avec MM non éligible à un traitement intensif par greffe de cellule souches, pris en charge entre janvier 2014 à décembre 2020 au sein du service d'hématologie clinique de l'HMMI à Meknès.

Résultats :

Nous avons inclus 35 patients dont l'âge moyen était de 68,6 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 2,18. Le délai moyen de consultation était de 5 mois. Les douleurs osseuses ont dominé le profil clinique dans (51,42%) des cas, suivis d'un syndrome hématologique (42,85%). Le diagnostic a fait appel à un myélogramme montrant dans tous les cas une infiltration plasmocytaire > 10%. Une protéine monoclonale était retrouvée chez tous nos patients (dans plus de la moitié des cas il s'agissait d'une IgG). Le reste du bilan biologique montrait la présence d'une anémie, d'une hypercalcémie et d'une insuffisance rénale chez respectivement (85,72%), (31,43%), (40%) patients. Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 69,69%.

(28,57%) patients sont classés I et (34,28%), (37,14%) sont classée II et III selon le score ISS.

Sur le plan thérapeutique, Les schémas de notre série ont tous inclus au moins un nouvel agent (IMDS, IP). En fin traitement une réponse globale été obtenu chez 77,14% des patients. Après un suivi médian de 30 mois, la survie sans progression et globale était respectivement de 42,85% et 60%.

Conclusion :

La prise en charge du MM est en permanente évolution, et ces dernières années ont été la scène d'avancées majeures en termes de physiopathologie, de diagnostic, de traitement et de suivi des patients.

SUMMARY:

Introduction :

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by a malignant clonal plasma cell proliferation that secretes in most cases a monoclonal immunoglobulin or a fragment of this immunoglobulin (light chain). We report in this work the study of a series of unfit patients with multiple myeloma.

Materials and methods:

This is a retrospective study including all patients with MM not eligible for intensive stem cell transplantation treatment, managed between January 2014 to December 2020 in the clinical hematology department of HMMI in Meknes.

Results:

We included 35 patients with a mean age of 68.6 years, with a sex ratio (M/F) of 2.18. The mean time to consultation was 5 months. Bone pain dominated the clinical profile in (51.42%) of cases, followed by a hematological syndrome (42.85%). The diagnosis was made by myelogram showing in all cases a plasma cell infiltration > 10%. A monoclonal protein was found in all our patients (in more than half of the cases it was IgG). The rest of the biological workup showed anemia, hypercalcemia and renal failure in (85.72%), (31.43%), (40%) patients respectively. Osteolytic radiological lesions were found in 69.69%.

(28.57%) patients were classified as I and (34.28%), (37.14%) as II and III according to ISS score.

Therapeutically, the regimens in our series all included at least one new agent (IMDS, IP). At the end of treatment, a global response was obtained in 77.14% of patients. After a median follow-up of 30 months, progression-free and overall survival were respectively 42.85% and 60%.

Conclusion:

The management of MM is in permanent evolution, and these last years were the scene of major advances in terms of physiopathology, diagnosis, treatment and follow-up of the patients.

ملخص

مقدمة

الميلوما المتعددة هي عبارة عن اعتلال دم خبيث يتميز بانتشار خبيث لخلايا البلازما النسيطة التي تفرز في معظم الحالات غلوبولين مناعي أحادي النسيطة أو جزء من هذا الغلوبولين المناعي (سلسلة خفيفة). نبلغ في هذا العمل عن دراسة سلسلة من المرضى غير المناسبين المصابين بالورم النخاعي المتعدد

المواد والطرق

لقد قمنا بدراسة بأثر رجعي تشمل جميع مرضى الميلوما الغير المؤهلين لتلقي العلاج المكثف بزراعة الخلايا الجذعية، والذين تمت متابعتهم بين الفترة الممتدة من يناير 2014 إلى دجنبر 2020 بمصلحة أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

النتائج:

ضمت الدراسة 35 مريضا، متوسط أعمارهم 68,6 سنة، نسبة الجنس (ذكر/أنثى) 2,18. بلغ متوسط مهلة الاستشارة الطبية 5 أشهر. هيمنت آلام العظام على الأعراض السريرية بنسبة 51,42%، تليها متلازمة الدم بنسبة 42,85%. اعتمد التشخيص على تحليل نخاع العظم الذي أظهر نسبة انتشار خلايا البلازما تفوق 10% في جميع الحالات، كما وجد بروتين وحيد النسيطة عند جميع المرضى (أكثر من نصف الحالات عبارة عن IgG). أظهر بقية التحليل البيولوجي وجود فقر الدم، فرط الكالسيوم، وقصور كلوي عند 85%, 37%, 40% من المرضى على التوالي. كما تم العثور على آفات عظمية إشعاعية في 69,69% من الحالات. حسب ISS، تم تصنيف 28.57% من الدرجة الأولى 34,28% بالدرجة الثانية و 37.14% بالدرجة الثالثة. فيما يخص العلاج ضمت جميع البرتوكولات عامل واحد جديد على الأقل (IP,IMDS) حصلنا على استجابة شاملة في نهاية العلاج عند 77,14% من المرضى. وبعد متابعة متوسطها 30 شهر كانت نسبة البقاء على قيد الحياة الخالية من التقدم والإجمالي 42,85% و 60% على التوالي.

استنتاج:

إن رعاية الميلوما في تطور دائم، وقد شهدت في السنوات الأخيرة تقدم جد كبير على مستوى الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، العلاج، ومتابعة المرضى.

BIBLIOGRAPHIE

1) **Schavgoulidze Anaïs :**

évaluation du score R-ISS (revised international staging system) sur des patients inclus dans essais cliniques de l'intergroupe francophone du myélome ,université toulouse III paul sabatier
des sciences pharmaceutiques thèse 2020/TOU3 /2015

2) **Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al.** Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*.2008 mars 1;111(5):2516–20.

3) **Kyle RA.** Myélome multiple : une odyssée de découverte. *Frère J Haematol*. 2000 ; 111 : 1035–1044.

4) **Solly S.** Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans*.1844;27:435–498.8.

5) **Kyle RA .**blood2006 ;111 ;2962.Durie; concise Review of the disease and
Treatement Options: Multiple Myeloma; inc july 2012

6) https://www.researchgate.net/figure/History-of-multiple-myeloma-treatment_fig1_335214285

7) **Dr. Joëlle GOETZ** 2006 Exploration biologique de l'Immunité Humorale–Laboratoire d'immunologie–Hôpital de Haute pierre (cours d'immunologie D 1/2006).

8) **Ophélie Lefebvre ,** prise en charge d'une decouverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le medecin generaliste ,université pierre et marie curiefaculte de medecine paris 6

9) **Lopez J, Dauwalder O, Joly P.** Intérêt et limites des dosages sériques et urinaires des chaines légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales. *Ann Biol Clin* 2006 ; 64(3) : 287–97

10) **Katzmann JA, clark RJ, Abraham RS, et al.** Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002 ; 48 : 1437–44.

11) **EL MEZOUAR I., BONO W.** Myélome multiple (à propos de 58 cas).Thèse de Médecine. Faculté de Médecine en et de Pharmacie de Rabat 2010 ; 60 : 199.

12) **Xu.W, Joo.H, Clayton.S, Dullaers.M, Herve.M.C, Blankenship.D, De La Morena.M.T, Balderas.R, Picard.C, Casanova.J.L, et al.** Macrophages induce differentiation of plasma cells through CXCL10/IP-10. 2012; 209, 1813–1823.

- 13) **Chesi.M, Bergsagel.P.L, Brents.L.A, Smith.C.M, Gerhard.D.S, and Kuehl.W.M.**
Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. 1996; 88, 674–681.
- 14) **Willers.J, Kolb.C, and Weiler.E.** Apparent trans–chromosomal antibody class switch in mice bearing an Igh(a) mu–chain transgene on an Igh(b) genetic background.1999 ; 200, 150–164.
- 15) **Kuehl W.M, and Bergsagel P.L.** Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. 2002 ; 2, 175–187.
- 16) **Raab M.S, Podar K, Breitkreutz I, Richardson P.G, Anderson K.C.** Multiple myeloma. Lancet 2009; 374: 324–39.
- 17) **Kyle R.A, and Rajkumar S.V.** Multiple myeloma. 2004 ; 351, 1860–1873.
- 18) **Hallek.M, Bergsagel.P.L, and Anderson.K.C.** Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. 1998 ; 91, 3–21.
- 19) **Gonzalez.D, van der Burg.M, Garcia–Sanz.R, Fenton.J.A, Langerak.A.W, Gonzalez.M, van Dongen.J.J, San Miguel.J.F, and Morgan.G.J.** Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. 2007 ;110, 3112–3121.
- 20) **Avet–Loiseau.H, Hulin.C, Campion.L, Rodon.P, Marit.G, Attal.M, Royer.B, Dib.M,Voilat.L, Bouscary.D, et al.** Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome experience. 2013; 31: 2806–2809.
- 21) **Decaux.O, Lode.L, Minvielle.S, and Avet–Loiseau.H.** Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival]. 2007 ; 28 : 677–681.
- 22) **Bergsagel.P.L, Chesi.M, Nardini.E, Brents.L.A, Kirby.S.L, and Kuehl.W.M.**
Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. 1996 ; 93:13931–13936.
- 23) **Prideaux.S.M, Conway O'Brien.E, and Chevassut.T.J.** The genetic architecture of multiple myeloma. Adv Hematol 2014 ; 86 :40–58.
- 24) **Smadja.N.V, Bastard.C, Brigaudeau.C, Leroux.D, and Fruchart.C.** Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. 2001 ; Blood 98,2229–2238.
- 25) **Flactif, M., Zandecki, M., Lai, J.L., Bernardi, F., Obein, V., Bauters, F., and Facon, T.** Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) as a powerful tool for the detection of aneuploidy in multiple myeloma.1995; 9, 2109–2114.

- 26) Chng, W.J., Kumar, S., Vanwier, S., Ahmann, G., Price-Troska, T., Henderson, K., Chung, T.H., Kim, S., Mulligan, G., Bryant, B., et al. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. 2007; 67: 2982–2989.
- 27) Avet-Loiseau, H., Attal, M., Moreau, P., Charbonnel, C., Garban, F., Hulin, C., Leyvraz, S., Michallet, M., Yakoub-Agha, I., Garderet, L. et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. ; Blood 2007; 109: 3489–3495.
- 28) Chiecchio, L., Protheroe, R.K., Ibrahim, A.H., Cheung, K.L., Rudduck, C., Dagrada, G.P., Cabanas, E.D., Parker, T., Nightingale, M., Wechalekar, A. et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. 2006; 20: 1610–1617.
- 29) Keats, J.J., Fonseca, R., Chesi, M., Schop, R., Baker, A., Chng, W.J., Van Wier, S., Tiedemann, R., Shi, C.X., Sebag, M. et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- κ B pathway in multiple myeloma. 2007 ; 12 : 131–144.
- 30) Xiao, W., Hodge, D.R., Wang, L., Yang, X., Zhang, X., and Farrar, W.L. NF- κ B activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-AP1 site, but is independent of its IL6-NF κ B regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells. 2004 ; 3 : 1007–1017.
- 31) O. C. Lomas, S. Tahri, et I. M. Ghobrial, « The microenvironment in myeloma », *Curr. Opin. Oncol.*, déc. 2019, doi: 10.1097/CCO.0000000000000615
- 32) B. Klein et R. Bataille, « Interleukine 6 et myélome multiple chez l'homme », vol. 7, p. 7.
- 33) Brosion S. Myélome: anomalies chromosomiques, conséquences biologiques et traitement ; 2007 ; 108: 2020–2028.
- 34) Abe M. Cytokines and myeloma bone disease. 2014 ; 24, 871–878.
- 35) Grandjean A.P., Dettwiler S., Saudan P. Paraprotéines et atteintes rénales. Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 460–6.
- 36) Gaballa M.R., Laubach J.P., Schlossman R.L., Redman K., Noonan K., Mitsiades C.S., Ghobrial I.M., Munshi N., Anderson K.C., and Richardson P.G. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. 2012 ; 5 : 51–66.

- 37) **Goldman L, Schafer A.L, Masson P.L.** Cecil Medicine Cancérologie ; 2013 ; 25 :132–133.
- 38) **Hannedouche T.** Rein du myélome. 2008 ; Disponible sur l'URL : <http://www.nephrohus.org>
- 39) **A. Vital,** « Paraproteinemic neuropathies », **Brain Pathol.**, vol. 11, no 4, p. 399–407, 2001.
- 40) **Vallat J.M, Akani F.** Neuropathies périphériques et hémopathies. La Revue de Médecine Interne, 1993; 14: 841–850.
- 41) **Kaltwasser Ph, Sauger F.** Intérêt du dosage de la beta-2-microglobuline dans la surveillance des myélomes. La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359–363.
- 42) **Forrett-Kaminsky M.C, Scherer C, Platini C, Boujan F.** Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myeloma multiple. La Revue de Neurologie (Paris), 1991 ; 147 (3) : 238–239.
- 43) **Raffoux E.** Vaccination antidiotypique dans le myélome après autogreffe. Hématologie, juillet–août 1999 ; vol 5, N°4.
- 44) **Pizzutti, Pertuiset E.** Localisations neuroméningées du myélome multiple. Annales de Médecine Interne, 1997 ; 18 : 646–651.
- 45) **Le Loet X.** Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353–1360.
- 46) **Manier, S. and X. Leleu,** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2011. 26(3): p. 125–136.
- 47) **Raab, M.S., et al.,** Multiple myeloma. **Lancet**, 2009. 374(9686): p. 324–39.
- 48) **Durie BG.** Revue de la maladie et des options thérapeutiques Myélome Multiple Cancer de la moelle osseuse. International Myeloma Foundation. 2011–2012.
- 49) **Lise MORLON ,**
Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple 2010,
FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
- 50) **De Gramont A, Grodbois B, Smadja N.**
Myélome à Ig M: 6 observations et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, 1990 ; tome XI (1) : 13–18.

51) **Mariette X.**

Les activités anticorps des immunoglobulines monoclonales. La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 281– 288.

52) **Burattini V.** Dépistage d'une immunoglobuline monoclonale a l'occasion d'un don de sang a propos de 127 dossiers pour la periode de1992–2002 Nancy : Université Henri Poincaré ; 2005.

53) **Emile C.** Le myélome multiple : actualités biologiques. Revue Option Bio 2015 ;531 : 1–25.

54) **Bataille. R, and Harousseau.J.L.** Multiple myeloma. 1997 ; 336, 1657–1664.

55) **Bouatay A., et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immunol Biol Spec 2012 ; 1 :30–35.

56) **Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E., Lust J.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Fonseca R., Rajkumar S.V., Offord J.R., Larson D.R., Plevak M.E.,Therneau T.M., Greipp P.R.,** Review of 1027 patients with newly diagnosed Multiple myeloma, Mayo Clin. Proc. 2003 ; 78: 21–33.

57) **Landgren.O, Gridley.G, Turesson.I, Caporaso.NE, Goldin.LR, Baris.D, Fears.TR, Hoover.RN, and Linet.MS.** Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States.2006; 107: 904–906.

58) **Global Cancer Observatory: Cancer Today.** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed on 7 May 2020).

59) **Howlander, N.; Noone, A.M.; Krapcho, M.; Miller, D.; Brest, A.; Yu, M.; Ruhl, J.; Tatalovich, Z.; Mariotto, A.; Lewis, D.R.; et al.** SEER Cancer Statistics Review 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.

60) <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>

61) **Hurez D.** Epidémiologie des gammopathies monoclonales. La Revue de Praticien (Paris) 1993 ; 43 (3) : 271–274.

62) **Incidence du MM d'après le registre des cancers de Rabat 2005.** Disponible sur IURL : http://www.emro.who.int/ncd/pdf/cancer_registry_mor_rabat.pdf .

63) **Kyle RA, Beard CM, O'FallonWM,Kurland LT.** Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota:1978 through1990, with a review of the trend since 1945. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 1577–1583

- 64) Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K et al. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. Eur J Haematol 1991 ; 47 :333–337
- 65) Hjorth M, Holmberg E, Rodjer S, Westin J. Impact of active and passive exclusions on the results of a clinical trial in multiple myeloma. The Myeloma Group of Western Sweden. Br J Haematol 1992 ; 80 : 55–61
- 66) Malpas JJ. Clinical presentation and diagnosis. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds. Myeloma. Biology and management. Oxford: Oxford University press, 1995 : 169–190. Veillissement de la population •94.174) doi:10.1016/j.immbio.2011.04.001
- 67) Leleu X, Facon T.
Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière : gammopathies monoclonales.
La Revue de médecine interne (2013) 34S : A11–A15.
- 68) Brahem M et al.
Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas, 72e Congrès de la Société nationale française de médecine interne.
La Revue de médecine interne 36S (2015) A100–A211
- 69) Bahamida B, Saidani M et al.
Myélome multiple et atteinte rénale : étude descriptive à propos de 92 cas, Néphrologie, CHU Beni-Messous, Algérie.
Epidémiologie / Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 428–443.
- 70) Kyle R.A. et al.
Multiple myeloma : Review of 869 cases.
Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29–40 :21–33.
- 71) Kristinsson SY et al.
Patterns of survival in Multiple Myeloma: A Population– Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003.
Journal of Clinical Oncology 2007; 25(15): 1993–1999.
- 72) 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

- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Mlle. El yaaqoubi Mariyem : apport de l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches autologues dans le traitement du myélome multiple (à propos de 36 cas) faculté de médecine et de pharmacie de fés Thèse N° 088/21
- 78) Bataille R et al.
Myélome multiple des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. *La revue de rhumatisme* 1979; 46(2):77–83.
- 79) Koffi K.G., Sanogo I., Trazo D., Toure A H , Tolo A., N'Guessan K., Danho NC, Kouakou N. ,Sangare A Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers Médecine d'Afrique Noire.
- 80) EL KHALIFA YOUSSEF
Myelome multiple experience du service medecine interne hopital militaire avicenne marrakech. Thèse N°083 /2017
- 81) Bouataya.A et al .
Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, p 30—35.
- 82) Ndomocrah.A et al. Aspects epidemiologiques-cliniques-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de de BANGUI. *J Afr Imag Méd* 2013; (5), 3: 159–163.

- 83) **Ngoné.G.** Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec) Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39 p101.
- 84) **Bouaouad.M.**
Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.
- 85) **Duvauferrier.R et al.**
Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple, Journale de radiologie diagnostic et interventionnelle (2013) 94, p : 175–189.
- 86) **Lee.H et al**
The Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea. Ann Hematol 2016 May ; 95(6) : 911–9
- 87) **Makni H, Gargouri J.**
Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myeloma multiple.
La Tunisie médicale, Décembre 1994 ;72 (12) :707–712.
- 88) **Elherrar.S, Benzakour.M et al** Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne. La revue de médecine interne Vol 34 – N° S2 p : A96–A97 – décembre 2013.
- 89) **Asmaa EL HOUZI**
Myélome multiple (à propos de 40 cas).Thèse N° 106/2017
- 89*) **Ozaki.S, et al** Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma Blood Cancer J. 2015 Sep 18;5:e349
- 90) **Bauduer F, Troussard X, Delmer A.** Facteurs pronostiques du myélome multiple.Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035–1042.
- 91) **I.BEN-TEBBA,** « Rein et myélome multiple: Prévalence, facteurs de risque et pronostic», thèse de médecine, Marrakech, 2013.
- 92) **tonni meryam** : le myélome (à travers une étude rétrospective à propos de 50 cas dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire my ismail Thèse N 091\17

- 93) **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
- 94) **M. BOUAOUAD,**
« Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas colligés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat », 2011.
- 95) **Bataille R et al.**
Myélome multiple des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. La revue de rhumatisme 1979; 46(2):77-83.
- 96) **I Benyaichi.**
Le myélome multiple à propos de 98 cas. Thèse de médecine, Rabat, thèse N°151/2001.
- 97) **Bouanani et al.**
6ème Congrès National d'Hématologie, 6-8 Novembre 2009.
- 98) **Facon T, Yakoub-Agha I et Leleu X.**
Myélome multiple. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-014-E-10, 2003, 15p.
- 99) **Bouscary D, Roux C et Ravaud P.**
Myélome multiple. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur, 14-027-B-20, 2003, 9 p.
- 100) **Benyaich I** Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat
- 101) **Mlle. IDRISIA AZROUF** : atteinte rénale au cours du myélome multiple (à propos de 95 cas) faculté de médecine et de pharmacie de Fès Thèse N° 140/16
- 102) **X leleu** : Service des maladies du sang, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France Reçu le 22 février 2011 ; accepté le 17 avril 2011
- 103) **Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.** Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol. 1998;16(2):593-602.

- 104) **Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV.** Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:487-93.
- 105) **Dr Murielle Roussel, Dr Thomas Gastinne, Dr Xavier Leleu.** Myélome multiple des os. *La Revue de Praticien (Paris)* 2009 Vol. 59, 1-10: 1143-1152.
- 106) **Uprichard J., Perry DJ.et al.,**
Factor X deficiency.*Blood* 2002; 16: 97-
- 107) **Choufani EB et al.**
Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97:1885-1887.
- 108) **Hannedouche T.** Rein du myélome. 2008 ; Disponible sur l'URL :
<http://www.nephrohus.org>
- 109) **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.
- 110) **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.
- 111) **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.
- 112) **F. Bridoux, S. Delbes, C. Sirac, F. Pourreau, M. Puyade, E. Desport, A. Jaccard, J.-P. Femand, et G. Touchard,** « Atteintes rénales des dysglobulinémies : avancées diagnostiques et thérapeutiques », *Presse Médicale*, vol. 41, no 3, p.276-289, mars 2012.
- 113) **Major P, et al.** Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials, *Journal of clinical oncology* 2001; 19, 558-67.
- 114) **M. Mourtalla.** Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse 2001.
- 115) D'après une communication de Laurence Pellegrina, Biomnis lyon.

116) G. Dumas S. Merceron L. Zafrani Emmanuel Canet

Syndrome d'hyperviscosité plasmatique mars 2015 La Revue de Médecine Interne 119(9) DOI : 10.1016/j.revmed.2015.02.005

117) Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X. Myélome multiple. Encyclopédie Médico-Chirurgicale.s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.

118) S. Manier, X. Leleu. Immuno-analyse et biologie spécialisée. Myélome multiple diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). s.l. : Elsevier Masson, 2011.

119) Forrett-Kaminsry M.C, Scherer C, Platini C, Boujan F.

Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myeloma multiple. La Revue de Neurologie (Paris), 1991 ; 147 (3) : 238-239.

120) Raffoux E.

Vaccination antidiotypique dans le myélome après autogreffe. Hématologie, juillet-aout 1999 ; vol 5, N°4.

121) Pizzutip, Pertuiset E.

Localisations neuroméningées du myélome multiple. Annales de Médecine Interne, 1997 ; 18 : 646-651

122) Le Loet X.

Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.

La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353-1360.

123) Kaltwasser Ph, Sauger F.

Intérêt du dosage de la beta-2-microglobuline dans la surveillance des myélomes. La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359-363.

124) Forrett-Kaminsry M.C, Scherer C, Platini C, Boujan F.Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myeloma multiple. LaRevue de Neurologie (Paris), 1991 ; 147 (3) :238-239.

125) (© 2016 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.Tous droits réservés)

126) 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.

127) Bouanani et al.

6ème Congrès National d'Hématologie, 6-8 Novembre 2009

128) Manier S., Leleu X.

Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement.
Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG).

Immunoanal Biol Spec (2011); 26: 125–36

129) 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.

130) 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.

131) KYLE RA.

Maladies des cellules plasmocytaires.

In : Traité de Médecine Interne, Flammarion, 1997, Ed. Paris :958–968.

132) Ryckewaert A, Miravet L, Hioco D, Séze S.

Les troubles du métabolisme phospho–calcique au cours des myelomes des os.
Sem.Hop., Paris, 1965 ; 41(52): 2999–3006.

133) S. Rota, B. Mougenot, 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.

134) Durie BG, Stock–Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J et al. Prognostic value of pretreatment serum B2–microglobulin in myeloma : a Southwest Oncology Group Study. Blood 1990 ; 75 : 823–830.

135) Sirohi B, Powles R, Mehta J, et al.

Complete remission rate and outcome after intensive treatment of 177 patients under 75 years of age with IgG myeloma defining a circumscribed disease entity with a new staging system. Br J Haematol 1999; 107: 656–666.

136) Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al.

Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidinekinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood 1993; 81: 3382-87.

137) Sirohi B, Powles R, Mehta J, et al.

Single center results of 200mg/m² melphalan (HDM200) and autograft (tx) in 451 myeloma patients: identifying patients with prolonged survival based upon albumin and β_2 Microglobulin at transplant. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 269a.

138) Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al.

Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. Blood 1999; 93: 55-65.

139) Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remission and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood 2000; 95: 4008-4010

140) Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandeck Met al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β_2 -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood 2001 ; 97 : 1566-1571

141) Konigsberg R, Zozer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler H, Fritz E et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 804-812

142) Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma even in patients receiving intensive chemotherapy. Blood 2002 ; 100: 579-583

143) Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood 2001 ; 98 : 2229-2238

144) Bernasconi P, Cavgliano PM, Boni M, Astori C, Calatroni S, Giard, et al. Long-term follow up with conventional cytogenetics and $\text{ban } 13q14$ interphase metaphase in situ hybridisation monitoring monoclonal gammopathies of undetermined significance. Br J Haematol 2002; 118:545-9.

- 145) **Shaughnessy Jr, Tian E, Sawyer J, Bumm C, Landes R, Badros A, et al.** Incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood* 2000;96(4):1505—11. Durie et salmon plus (E. Brillet ,T .jousseau , O Decaux ,T Lamy de LA Chapelle , R Duvauferrier , CHU Rennes INSERM U 936)
- 146) **Alexanian R, Barlogie B, Smith T.L.** High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and short Survival in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 1991; 115: 931– 935.
- 147) **Bauduer F, Troussard X, Delmer A.** Facteurs pronostiques du myélome multiple. *Revue de la littérature. Bulletin de Cancer*, 1993, 80 : 1035–1042.
- 148) **Azaïs I, Debiais F.** Imagerie des lésions osseuses du myélome. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2017; 84: 187–195.
- 149) **Nessrine A, Bakale FO, Taoufik H.** Imagerie du myélome multiple : état des lieux. 4.
- 150) **Hotta T.** [Classification, staging and prognostic indices for multiple myeloma]. *Nippon Rinsho* 2007; 65: 2161–2166.
- 151) **Gaura-Schmidt V, Garderet L, Maurel G, et al.** Intérêt de la TEP/TDM dans le bilan d'extension et le suivi des lésions osseuses du myélome multiple. *Médecine Nucléaire* 2011; 35: 239–254.
- 152) **Charlot-Lambrecht I, Salmon J-H, Gagneux-Lemoussu L, et al.** Myélome multiple. *EMC – Appareil locomoteur* 2011; 6: 1–12.
- 153) **Durie BGM.** The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1539–1543.
- 154) **H.A.S.** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ,Myélomemultiple,Décembre 2010. Haute Autorité de Santé.
- 155) **Mrabet R & coll**
Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992–2003) en Algérie. *Hématologie CHU Oran*.
- 156) **S. V. Rajkumar et al.,** « International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma », *Lancet Oncol.*, vol. 15, no 12, p. e538–e548, nov. 2014, doi: 10.1016/S1470–2045(14)70442–5.
- 157) **J. Corre et H. Avet-Loiseau,** « Classification, diagnosis and response assessment of myeloma », in *Leukaemia and Myeloma, Essentials for Clinicians*, 2019, p. 31–36.

- 158) **RAJKUMAR SV, et KUMAR S.**
Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin.Proc. 2016 ; 91(1) : 101–119.
- 159) **RAJKUMAR SV.**
Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. Am. J. Hematol. 2016 ; 91 : 90–100.
- 160) **DURIE BG, et SALMON SE.** A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting.Cancer. 1975; 36 (3) : 842–854.
- 161) **Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, Crowley J, Barlogie B, Blade J et al.**
International staging system for multiple myeloma.
J Clin Oncol 2005; 23: 3412–3420.
- 162) **Rajkumar SV, Buadi F.**
New staging systems for multiple myeloma.
Best Practice & Research Clinical Haematology 2007 ; 20(4) : 665–680.
- 163) **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412—20.
- 164) **S. Vincent Rajkumar.** Dyscrasies plasmocytaires. Cecil Medicine Cancérologie ©2013, Elsevier Masson SAS. Chapitre 12 :125–140.
- 165) **A. Palumbo et al.,** « Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no 26, p. 2863–2869, sept. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- 166) **H.A.S.** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique ,Myélomemultiple,Décembre 2010. Haute Autorité de Santé.
- 167) **Larocca A, Palumbo A.** How I treat fragile myeloma patients. Blood. 2015;126(19):2179–85.
- 168) **Kojima G et al.** Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018;47(2):193–200.
- 169) **Fried LP et al.** Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146– 56.
- 170) **Palumbo A et al.** Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015;125(13):2068–74.

- 171) **Engelhardt M et al.** A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910–21.
- 172) **Cook G et al.** Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2020;34(9):2285–94.
- 173) **Murillo A et al.** Performance of the International Myeloma Working Group myeloma frailty score among patients 75 and older. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):486–9
- 174) **Dold SM et al.** Validation of the revised myeloma comorbidity index and other comorbidity scores in a multicenter German study group multiple myeloma trial. *Haematologica*. 2021;106(3):875–80.
- 175) **Mian HS et al.** Development of a medicare health outcomes survey deficit–accumulation frailty index and its application to older patients with newly diagnosed multiple myeloma. *JCO clinical cancer informatics* [Internet]. 2018;2:1–13.
- 176) **Kallen M et al.** NIH Toolbox Technical Manual. Available at: https://www.healthmeasures.net/images/nihtoolbox/Technical_Manuals/Motor/Toolbox_4-Meter_Walk_Gait_Speed_Test_Technical_Manual.pdf. Last accessed: 30 September 2020.
- 177) **Liu MA et al.** Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2019;134(4):374– 82.
- 178) **Pawlyn C et al.** The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia*. 2020;34(2):604–12.
- 179) **Facon T et al.** A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant–ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM–020) trial. *Leukemia*. 2020;34(1):224–33.
- 180) **Facon T et al.** Carfilzomib (K) in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Frailty subgroup analysis from phase III ASPIRE and ENDEAVOR. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):8028.
- 181) **Giri S et al.** Simplified frailty assessment tools: are we really capturing frailty or something else? *Leukemia*. 2020;34(7):1967–9.

- 182) **Cook G et al.** A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): a development and validation study. *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e154–66.
- 183) **Management of Multiple Myeloma in Older Patients**
Authors : **jian li , henry chan waitemata district health board , Auckland ,new Zealand** Disclosure ; the authors have declared no conflicts of interest
Received : 06\ 10\ 2020 Accepted 26 \01\ 2021
Keywords: frailty, geriatric,gerontology,haematology,myeloma,older
Citation : *EMJ HEMATOL.*2021; 9(1): 69–81.
- 184) **Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al.** The proteasome inhibitor PS–341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res.* 1 avr 2001;61(7):3071-6.
- 185) **Coux O, Tanaka K, Goldberg AL.** Structure and Functions of the 20S and 26S Proteasomes. *Annu Rev Biochem.* juin 1996;65(1):801-47.
- 186) **Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K.** Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* Avr 2019;58(4):431-49.
- 187) **Thibaut TA, Smith DM.** A Practical Review of Proteasome Pharmacology. *Ma Q, editeur. Pharmacol Rev.* avr 2019;71(2):170-97.
- 188) **LeBlanc R, Catley LP, Hideshima T, Lentzsch S, Mitsiades CS, Mitsiades N, et al.** Proteasome inhibitor PS–341 inhibits human myeloma cell growth in vivo and prolongs survival in a murine model. *Cancer Res.* 1 sept 2002;62(17):4996-5000
- 189) **J. Adams, V.J. Palombella, E.A. Sausville, J. Johnson, A. Destree and D.D. Lazarus et al.,** Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents, *Cancer Res.* 59 (1999), pp. 2615–2622.
- 190) **T. Hideshima, P. Richardson, D. Chauhan, V.J. Palombella, P.J. Elliott and J. Adams et al.,** The proteasome inhibitor PS–341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells, *Cancer Res.* 61 (2001), pp. 3071–3076.
- 191) **J. Alexandre,** Les inhibiteurs du protéasome, *Rev. Med. Intern.* 26 (2005), pp.812–815.

- 192) Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 16 juin 2005;352(24):2487-98.
- 193) Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med*. 26 juin 2003;348(26):2609-17.
- 194) Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. Oct 2004;127(2):165-72.
- 195) Yao R, Hu X, Zhou S, Zhang Q, Huang H, Sun N, et al. Once-weekly bortezomib had similar effectiveness and lower thrombocytopenia occurrence compared with twice-weekly bortezomib regimen in treating patients with newly diagnosed multiple myeloma in China: *Medicine (Baltimore)*. sept 2019;98(39):e17147.
- 196) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):431-40.
- 197) Boukhiri I..
Le myélome multiple en médecine interne (83 cas)
Thèse de médecine Rabat N°130, 1994
- 198) Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 1 nov 2013;98(11):1753-61.
- 199) Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, McBride A, et al. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2018;125:1-11.
- 200) Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. Janv 2016;17(1):27-38.

- 201) Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):142-52.
- 202) Moreau P, Stewart KA, Dimopoulos M, Siegel D, Facon T, Berenson J, et al. Once-weekly(70 mg/m²) vs twice-weekly (56 mg/m²) dosing of carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A post hoc analysis of the ENDEAVOR, A.R.R.O.W., and CHAMPION-1 trials. *Cancer Med*. mai 2020;9(9):2989-96.
- 203) Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. avr2019;58(4):431-49.
- 204) Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 28 avr 2016;374(17):1621-34.
- 205) Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos M-V, Ludwig H, Shustik C, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. aout 2017;178(4):571-82.
- 206) Commission de la Transparence, avis 05 juillet 2017, Ixazomib Haute Autorite de Sante. [cite 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf
- 207) Ito T, Handa H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B*. 11 juin 2020;96(6):189-203.
- 208) Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol*. 1 aout 2019;49(8):695-702.
- 209) Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al. The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients With Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *The Oncologist*. Mars 2015;20(3):329-34.
- 210) Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*. avr 2017;77(5):505-20.

- 211) on behalf of the International Myeloma Working Group, Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. fevr 2008;22(2):414-23
- 212) Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. Avr 2002;87(4):408-14.
- 213) Wechalekar AD, Chen CI, Sutton D, Reece D, Voralia M, Stewart AK. Intermediate Dose Thalidomide (200 mg Daily) has Comparable Efficacy and Less Toxicity than Higher Doses in Relapsed Multiple Myeloma. *Leuk Lymphoma*. juill 2003;44(7):1147-9.
- 214) Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol*. 2006 mars;132(5):584-93.
- 215) Commission de la Transparence, avis 16 juillet 2008, Thalidomide . Haute Autorite de Sante. [cite 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5573_thalidomide_pharmion_.pdf
- 216) Commission de la Transparence, recommandation 18 septembre 2019, Thalidomide . Haute Autorite de Sante. [cite 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/thalidomide_celgene_reco_rtu__autosaisine_has_sem_cteval480.pdf
- 217) Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Clinical Experience. *Drugs*. avr 2017;77(5):505-20.
- 218) Gorgun G, Calabrese E, Soydan E, Hideshima T, Perrone G, Bandi M, et al. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood*. 28 oct 2010;116(17):3227-37.
- 219) Bolzoni M, Storti P, Bonomini S, Todoerti K, Guasco D, Toscani D, et al. Immunomodulatory drugs lenalidomide and pomalidomide inhibit multiple myeloma-induced osteoclast formation and the RANKL/OPG ratio in the myeloma microenvironment targeting the expression of adhesion molecules. *Exp Hematol*. avr 2013;41(4):387-397.e1.

- 220) **Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al.** Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*. 1 nov 2002;100(9):3063-7.
- 221) **McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al.** Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 10 oct 2017;35(29):3279-89.
- 222) **Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de CastroCM, et al.** The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010 août 15;116(16):3807-14.
- 223) **Dougé A, Lemal R, Chaletteix C.** Pomalidomide dans les myélomes multiples. *Bulletin du Cancer* 2017; 104: 707-713.
- 224) **Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al.** Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: 497-503.
- 225) **Martin TG, Corzo K, Chiron M, van de Velde H, Abbadessa G, Campana F, et al.** Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 26 nov 2019;8(12):1522.
- 226) **de Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DCH, et al.** Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *J Immunol*. 1 fevr 2011;186(3):1840-8.
- 227) **Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al.** Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1207-19.
- 228) **Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, et al.** Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*. 15 juill 2019;125(14):2364-82.
- 229) **Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al.** Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia*. nov 2018;32(11):2495-518.

- 230) **Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al.** Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* mai 2020;7(5):e370-80.
- 231) **Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al.** Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* dec 2019;394(10214):2096-107.
- 232) **Mikhael J, Richter J, Vij R, Cole C, Zonder J, Kaufman JL, et al.** A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 14 mai 2020 [cite 17 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-020-0857-2>
- 233) **Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse M-L, Asset G, et al.** Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncol.* janv 2020;16(2):4347-58.
- 234) **Mikhael J, Richter J, Vij R, Cole C, Zonder J, Kaufman JL, et al.** A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 14 mai 2020 [cite 17 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-020-0857-2>
- 235) Fiche specialite ClOdc Sarclisa [Internet]. PHAST visionneuse ClOdc. [cite 19 avr 2020]. Disponible sur: <http://visionneuse.phast.fr/blog/2016/09/14/visionneuse-ciodc/#>
- 236) **Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al.** Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 13 aout 2015;373(7):621-31.
- 237) **Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al.** Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 8 nov 2018;379(19):1811-22.

- 238) **Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al.** 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.* janv 2010;11(1):29-37.
- 239) **Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al.** Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 6 oct 2016;375(14):1319-31.
- 240) **Miguel JFS et al.** Continued overall survival benefit after 5 years' follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: final results of the phase 3 VISTA trial. *Blood.* 2011;118(21):476.
- 241) **O'Donnell EK et al.** Updated results of a phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd-lite) in transplant-ineligible multiple myeloma. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):3178.
- 242) **Benboubker L et al.** Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-17.
- 243) **Magarotto V et al.** Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1102-8.
- 244) **Niesvizky R et al.** Community-based phase IIIB trial of three upfront bortezomib-based myeloma regimens. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3921-9.
- 245) **Durie BGM et al.** Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-27.
- 246) **Facon T et al.** The phase 3 TOURMALINE-MM2 trial: oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone (IRd) vs placebo- Rd for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). Abstract 551. ASH Annual Meeting and Exposition, 5-8 December, 2020.

- 247) **Facon T et al.** Carfilzomib or bortezomib with melphalan–prednisone for transplant–ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019;133(18):1953–63.
- 248) **Ludwig H et al.** Carfilzomib–revlimid–dexamethasone vs.carfilzomib–thalidomide–dexamethasone weekly (after 2 twice weekly cycles) followed by carfilzomib maintenance vs.control in transplant non–eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)–interim efficacy analysis of combined data (AGMT MM–02). *Blood*. 2019;134(Suppl 1):696.
- 249) **Mateos MV et al.** Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–28.
- 250) **Facon T et al.** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104–15.
- 251) **Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV, et al.** Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519–29.
- 252) **Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al.** Complete response correlates with long–term progression–free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011;117(11):3025–31.
- 253) **Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al.** Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a metaanalysis. *Leukemia* 2011;25(4):689–96.
- 254) **Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al.** 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. *Lancet* 2007;370(9594):1209–18.
- 255) **Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al.** Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112(8):3107–14.

- 256) **Morgan GJ.** Further analyses of the Myeloma IX Study. *Lancet* 2011;378(9793):768–9.
- 257) **Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al.** Thalidomidedexamethasone compared with melphalan–prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113(15):3435–42.
- 258) **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906–17.
- 259) **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al.** Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib–melphalan–prednisone versus melphalanprednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):448–55.
- 260) **Mizuki Ogura MDPH et al :** Efficacité du Vrd–Lite modifié pour le myélome multiple inéligible à la transplantation
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006497118732138>
- 261) **Z.Zouaoui et al :** Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l’ouest Algérien.
<https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/revue/Revue-SAHTS-10-11.pdf#page=58>
- 262) **Shuji Ozaki et al :** Survival of Multiple Myeloma Patients Aged 65–70 Years in the Era of Novel Agents and Autologous Stem Cell Transplantation *Acta Haematol* 2014;132:211–219 DOI: 10.1159/000357394
<https://www.karger.com/Article/PDF/357394>
- 263) **Mateos M.V. Dimopoulos M.A. Cavo M. et al.** Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 378: 518–528
- 264) **Mateos M.V. Cavo M. Blade J. et al.** Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395: 132–141
- 265) **Facon T.Kumar S.Plesner T.et al.** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2104–2115

- 266) Terpos E., Morgan G., Dimopoulos MA., Drake MT., Lentzsch S., Raje N., et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(18):2347–57. Doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
- 267) Drake MT., Clarke BL., Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83(9):1032–45. Doi: 10.4065/83.9.1032.
- 268) Kyle RA., Yee GC., Somerfield MR., Flynn PJ., Halabi S., Jagannath S., et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(17):2464–72. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.1269.
- 269) Palumbo A., Rajkumar SV., San Miguel JF., Larocca A., Niesvizky R., Morgan G., et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(6):587–600. Doi: 10.1200/JCO.2013.48.7934.
- 270) Terpos E., Kleber M., Engelhardt M., Zweegman S., Gay F., Kastritis E., et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254–66. Doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
- 271) Kumar SK., Callander NS., Alsina M., Atanackovic D., Biermann JS., Chandler JC., et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2017;15(2):230–69. Doi: 10.6004/jnccn.2017.0023.
- 272) Gonsalves WL., Leung N., Rajkumar SV., Dispenzieri A., Lacy MQ., Hayman SR., et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2015;5(3):296–301. Doi: 10.1038/bcj.2015.20.
- 273) Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Diseases* 2016;1(4):241–57. Doi: 10.1159/000442511.
- 274) Dimopoulos MA., Kastritis E., Rosinol L., Bladé J., Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485–93. Doi: 10.1038/leu.2008.131.

- 275) Richardson PG., Delforge M., Beksac M., Wen P., Jongen JL., Sezer O., et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26(4):595-608. Doi: 10.1038/leu.2011.346.
- 276) Filipczak-Bryniarska I., Krzyzewski RM., Kucharz J., Michalowska-Kaczmarczyk A., Kleja J., Woron J., et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Medical Oncology* 2017;34(162):1-5. Doi: 10.1007/s12032-017-1015-1.
- 277) Baptiste le CALVEZ , Philippe MOREAU : Myélome multiple : recommandations 2021 pour le traitement de première et deuxième ligne
Horizons Hémato // Avril / Mai / Juin 2021 // Volume 11 // Numéro 02
- 278) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.



أطروحة رقم 22/025

سنة 2022

علاج وتشخيص الورم النقوي عند المرضى الغير المؤهلين لزراعة النخاع تجربة قسم علم الدم السريري بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس (بصدد 35 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/18

من طرف

السيد عصام الغولي

المزاد في 1994/07/26 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الورم النقوي - غير مؤهل - زراعة - علاج - مرضى كبار السن

اللجنة

السيد مودن محمد كريم الرئيس

أستاذ في الطب الداخلي

السيد هشام الضو المشرف

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

السيدة فاطمة البوخريسي
أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيد علي زيني
أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد عزيز بازين
أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد المهدي مهطاط
أستاذ مساعد في علم الدم السريري

الأعضاء

عضو مشارك