



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 088/21

**APPORT DE L'INTENSIFICATION THÉRAPEUTIQUE AVEC SUPPORT
DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES DANS LE TRAITEMENT
DU MYÉLOME MULTIPLE
(à propos de 36 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/03/2021

PAR

Mlle. ELYAAQOUBI Mariyam

Née le 10 Septembre 1994 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Intensification - Autogreffe - cellules souches hématopoïétiques - Myélome multiple

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... PRÉSIDENT
Professeur de Médecine interne

M. EDDOU HICHAM..... RAPPORTEUR
Professeur Agrégé de Hématologie Clinique

M. ZINEBI ALI.....
Professeur Agrégé de Médecine interne

M. LAHMADI KHALID.....
Professeur Agrégé d' Immunologie

M. BAZINE AZIZ.....
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale

JUGES

INDEX DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence
- Tableau 2 :** Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple (10)
- Tableau 3 :** Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie
- Tableau 4 :** résumant l'évaluation de l'état général des patients à l'admission
- Tableau 5 :** Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire
- Tableau 6 :** Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP
- Tableau 7 :** Répartition en fonction du type du myélome multiple
- Tableau 8 :** Répartition du taux de la calcémie
- Tableau 9 :** 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 :** Répartition des anomalies cytogénétiques
- Tableau 13 :** Répartition des patients selon la classification de l'ISS
- Tableau 14 :** Caractéristiques générales des patients étudiés.
- Tableau 15 :** Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère ligne
- Tableau 16 :** Les modalités avant et au cours de l'ASCT.
- Tableau 17 :** Répartition de l'âge selon les auteurs
- Tableau 18 :** l'insuffisance rénale selon les auteurs
- Tableau 19 :** résumant la fréquence de l'anémie selon les auteurs
- Tableau 20 :** Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries
- Tableau 21 :** Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.
- Tableau 22 :** Répartition en fonction des différents isotypes

Tableau 23 : Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries.

Tableau 24 : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries

Tableau 25 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Tableau 26 : Etude comparative de Beta-2microglobuline par rapport aux différentes séries.

Tableau 27 : Classification de Durie et Salmon.

Tableau 28 : Stadification ISS.

Tableau 29: Comparaison des stades d'ISS entre les différentes séries.

Tableau 30 : Classification R-ISS du Myélome Multiple (2015).

Tableau 31 : Modèle de gestion du risque thromboembolique pour les patients traités par thalidomide ou lénalidomide.

Tableau 32 : Profils de la réponse au traitement avant et après l'ASCT des séries de cas récentes et notre série de cas.

Tableau 33: 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: Calendrier représentant l'histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd'hui

Figure 3: Processus de formation d'un plasmocyte

Figure 4: Structure générale d'une immunoglobuline

Figure 5: Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple et dû à une rupture d'homéostasie entre les ostéoblastes et les ostéoclastes

Figure 6: Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires

Figure 7: Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un MM

Figure 8: Fond d'œil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu'un courant granuleux

Figure 9 : Répartition des patients selon l'âge

Figure 10: Répartition des patients selon le sexe

Figure 11 : Répartition des ATCD des patients

Figure 12 : Répartition des signes cliniques

Figure 13: Répartition selon le taux d'hémoglobine $>$ ou $<$ 10g/dl

Figure 14 : Radiographie du crâne de profil montrant des lésions à l'emporte-pièce (image du service d'hématologie clinique HMMI)

Figure 15: Radiographie standard de l'épaule gauche en faveur d'une fracture pathologique de l'humérus

Figure 16 : Qualité de la réponse avant et après ITS-ATG en première ligne

Figure 17: Pourcentage des patients en rechute thérapeutique

Figure 18 : Traitement de 2^{ème} lignée

Figure 19: Plasmocytes observée sur des frottis médullaires colorés au MGG

Figure 20 : EPP en faveur d'une hypergammopathie

Figure 21: EPP montrant une hyperbeta1globulinémie associée à une hypogammaglobulinémie

Figure 22 : Radiographie du crâne de profil montrant une lésion lytique à berge irrégulière occipitale étendue aux parties molles + des lacunes + déminéralisation diffuse

Figure 23: IRM du bassin, coupe axiale, grosse masse tissulaire englobant ilium

Figure 24: IRM du rachis, coupe sagittale montrant des lésions myélomateuses étagées avec lésions à risque au niveau D8 et D10 avec épidurite.

Figure 25: Patient porteur d'une masse solide au dépend du voile du palais. Le PET scan montre hypercaptation de l'hémi-maxillaire avec lyse du palais et de la paroi inférieure du sinus maxillaire dans le plan sagittal et transaxial

Figure 26: Cheminement des cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la moelle

Figure 27: Mécanismes d'action du thalidomide et autres imides sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement

Figure 28: Traitement de première ligne du myélome multiple symptomatique en dehors des essais cliniques selon les recommandations de l'ESMO 2016.

Figure 29: Photographie d'une ostéonécrose de la mâchoire non invalidante causée par l'acide zolédronique

Figure 30: Algorithme de traitement de rechute

Figure 31: Survie globale dans la cohorte 2006–2010 par rapport à la cohorte 2011–2016 avec ou sans traitement avec HDT-ASCT

Figure 32: Schéma d'évolution de la maladie

LISTE DES ANNEXES

1. Fiche d'exploitation utilisée pour l'étude.
2. Les critères diagnostiques de l'IMWG pour le Myélome Multiples et les troubles qui lui sont liés (2014).

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation / Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CRAB	Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
CTD	Protocole Cyclophosphamide Thalidomide, Dexaméthasone.
Del (13)	Délétion 13
Del (17p)	Délétion 17p
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EPP	Electrophorèse des protéines plasmatiques.
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FLC	Free Light Chains
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factors
IFM	Intergroupe francophone du myelome
IFN γ	Interferon gamma
IL-2	Interleukine 2
IMIDS	Immunomodulateur
IMWG	International Myeloma Working Group
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISS	International staging system
ITS-ATG	Intensification thérapeutique – autogreffe

MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	Myélome multiple
MRC	Medical research council
NF	Neutropénie fébrile.
ORR	Objective response rate ou taux de réponse globale
PCR	Polymerase chain reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles.
RC	Réponse complète
RCm	Réponse complète moléculaire
R-ISS	Revised International Staging System.
RP	Réponse partielle
SG	Survie globale
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
SSP	Survie sans progression
TBRP	Très bonne réponse partielle
TDM	Tomodensitométrie.
TEP-FDG	Tomodensitométrie par Emission de Positron au 18-Fluorodésoxyglucose
TRALI	Transfusion-Related Acute Lung Injury.
TRM	Mortalité lié au traitement
TTP	Temps jusqu'à progression
VCD	Protocole Bortézomib, Cyclophosphamide, Dexaméthasone
VTD	Protocole Bortézomib, Thalidomide, Dexaméthasone.
β2m	β2 microglobuline

TABLE DES MATIERES

Table des matières

INTRODUCTION	11
GENERALITES.....	13
I. Histoire du Myélome Multiple :	14
II. Physiopathologie :	16
A. Rappels sur la lymphopoïèse B	16
B. Pathogénie du myélome multiple.....	18
C. Physiopathologie des principales manifestations cliniques et biologique.....	21
MATERIELS ET METHODES.....	30
I. Concept et population de l'étude :	31
II. Les critères d'inclusions :	31
III. Critère d'exclusion :	31
IV. La méthode d'intervention : Protocole de l'ASCT.	32
A. Avant et en préparation de l'autogreffe :	32
B. Mobilisation, collecte et conservation du PBSC :	33
C. Conditionnement :	33
V. Les critères de jugements :	34
A. Le succès ou l'échec de la greffe :	34
B. Conséquences immédiates de l'ASCT :	34
RESULTATS	36
I. Profil démographique :	37
A. Âge :	37
B. Sexe :	38
C. Comorbidité :	39
II. Aspect cliniques :	40
A. Motif de consultation :	40
B. Délai de consultation:	41
C. Etat général:	41
D. Manifestation clinique:	42

III.	Aspect biologique :	43
A.	Bilan hématologique :	43
B.	Données biochimiques:	45
C.	Bilan de retentissement et pronostic:	46
IV.	Aspect radiologique :	48
V.	Pronostic :	50
VI.	Aspects thérapeutiques.....	51
A.	Traitement de fond :	51
B.	Survie:	55
DISCUSSION.....		58
I.	Les aspects épidémiologiques :	59
A.	Incidence :	59
B.	Âge :	60
C.	Sexe :	61
II.	Diagnostic positif :	61
A.	Les caractéristiques cliniques :	61
B.	Le profil biologique :	65
C.	Radiologie:	77
III.	Critères diagnostiques :	83
IV.	Classification pronostique :	83
A.	La classification de Durie-Salmon (DS)	84
B.	L'ISS ou International Staging System.....	85
C.	Revised International Staging System (R-ISS):.....	87
V.	Les modalités thérapeutiques :	88
A.	Progrès observés dans le traitement du MM depuis 20 ans.....	88
B.	Traitement du sujet jeune	98
C.	Evolution et survie :	117
CONCLUSION.....		120
RESUME		126
BIBLIOGRAPHIE.....		132

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone de plasmocyte envahissant la moelle hématopoïétique. Il est précédé d'un État «prémyélomateux» nommé « dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée ».

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence, après les lymphomes non hodgkiniens. Il représente 12% des hémopathies malignes et 1% de tous les cancers .Si cette pathologie est plutôt décrite chez le sujet âgé, environ un tiers des patients a moins de 65 ans au moment du diagnostic, l'âge étant un critère important, car la stratégie thérapeutique en dépend(1).

Au cours des deux dernières décennies, la survie des patients chez qui on diagnostique un MM s'est significativement améliorée. A partir des années 90, ce sont tout d'abord les sujets jeunes (<65 ans) qui ont bénéficié d'un gain de survie avec la mise en place de traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (2). Quelques années plus tard, entre la fin des années 90 et le début des années 2000, l'arrivée de nouvelles molécules telles que les immunomodulateurs (exemple du thalidomide et lénalidomide) ainsi que les inhibiteurs du protéasome (dont le chef du fil est par le bortezomib), 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 (3).

Malgré ces avancées spectaculaires sur le plan thérapeutique, le MM demeure une maladie incurable dans la plupart des cas et les rechutes sont presque inexorables. En première ligne, l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe (ITS-ATG) est le traitement de référence chez le sujet fit. En situation de rechute, il n'existe pas de gold standard et les options thérapeutiques sont multiples.

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches autologues chez les patients avec myélome multiple. Notre objectif secondaire sera d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et pronostic de cette série.

GENERALITES

I. Histoire du Myélome Multiple :

Le premier cas vraisemblable de MM rapporté dans la littérature médicale date de 1844. Il s'agissait d'une patiente de 39 ans, Sara Newbury, qui présentait de multiples fractures osseuses associées à une grande asthénie. (Figure 1)

Son décès surviendra quelque temps après le début des symptômes et son autopsie, réalisée par les docteurs Solly et Mc Birkett, révélera une moelle osseuse envahie par un « magma rougeâtre »(4).

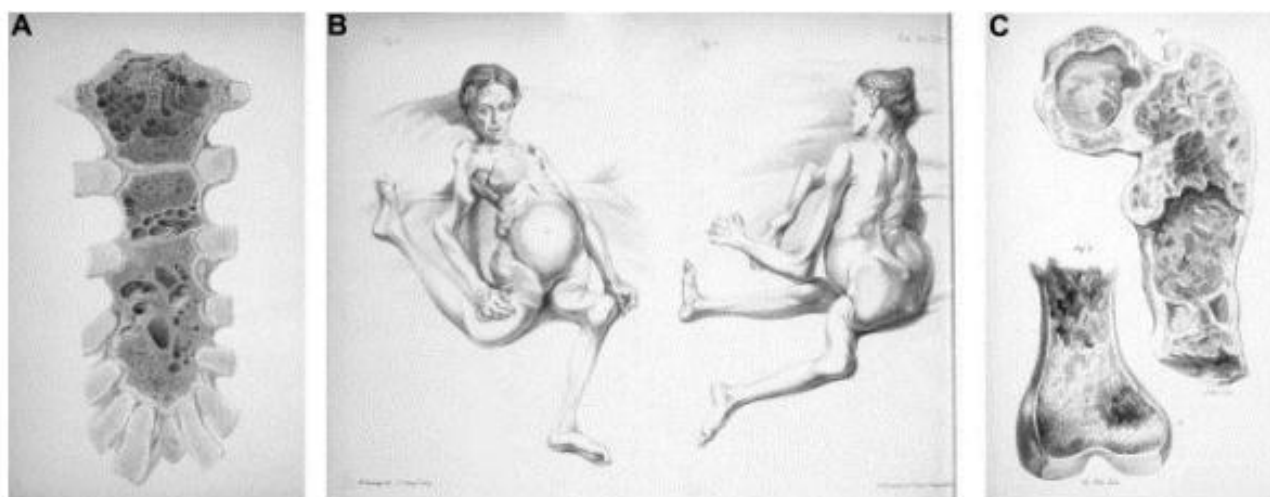


Figure 1 Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM.

(A) Destruction osseuse dans le sternum ; (B) Représentation de la patiente avec des fractures multiples ; (C) Destruction osseuse dans le fémur (d'après (4))

Le second cas le plus connu concerne un dénommé Thomas Alexander McBean, âgé de 45 ans. Ce dernier souffrait de douleurs costales et d'œdèmes faisant suspecter un dysfonctionnement rénal. L'analyse de ses urines par le Dr Henri Bence-Jones a mis en évidence une substance protéique mystérieuse qui deviendra plus tard « la protéinurie de Bence Jones ». L'examen autopsique révélera par ailleurs la présence de fractures multiples et surtout une notion de « substance gélatineuse » à l'intérieur des os.

En 1875, le célèbre pathologiste Waldeyer individualisera pour la première fois les plasmocytes médullaires. Au 19^{ème} siècle, des cas de MM seront régulièrement rapportés et le début du 20^{ème} siècle sera marqué par l'apparition de différentes méthodes diagnostiques telles que le myélogramme, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse des protéines (5).

Sur le plan thérapeutique, les différents traitements, utilisés jusque dans les années 1960, n'ont eu qu'une efficacité anecdotique avant l'arrivée de l'association melphalan – prednisone qui restera, longtemps, la seule thérapeutique efficace. L'arrivée du concept d'intensification thérapeutique associée à l'autogreffe de cellules souches dans les années 90, et des nouvelles molécules dans les années 2000, va révolutionner l'arsenal thérapeutique ainsi que le pronostic des patients. (Figure 2)

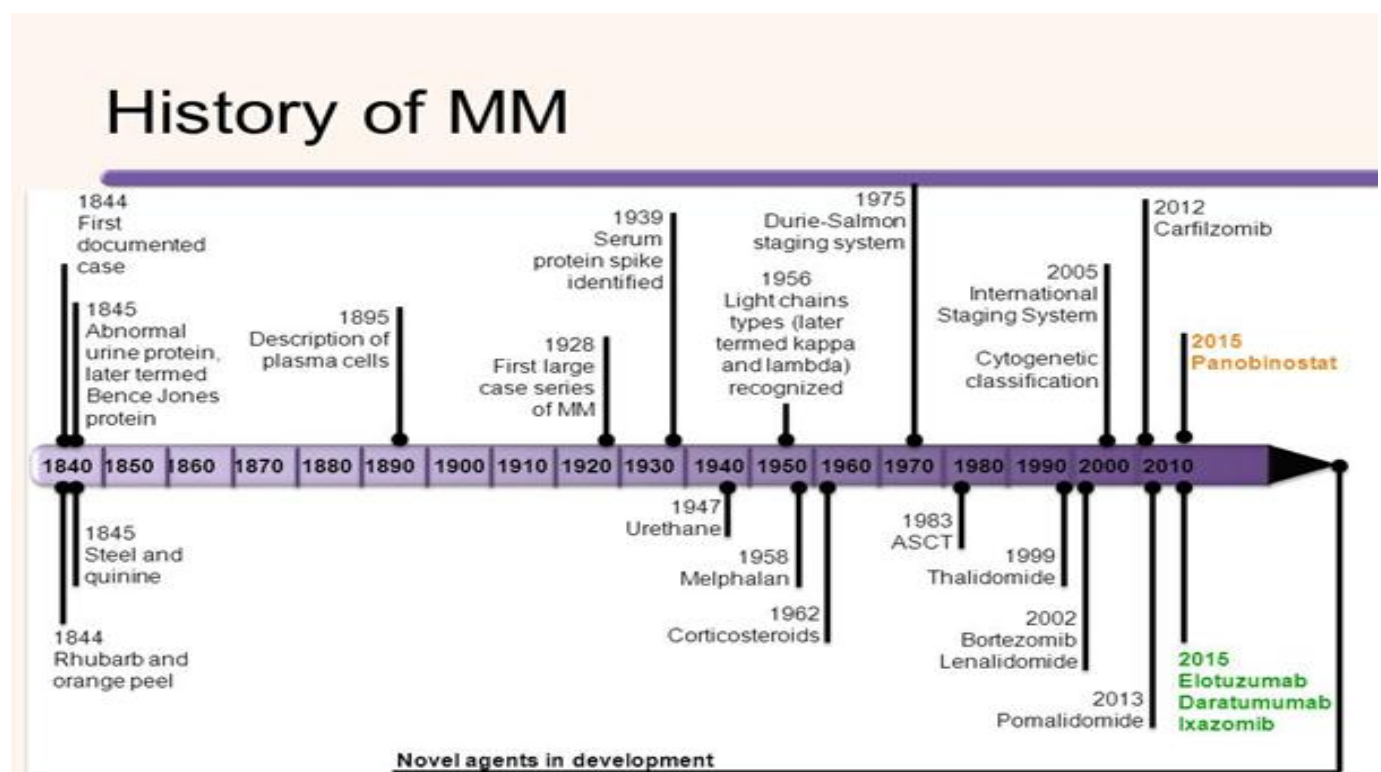


Figure 2: Calendrier représentant l'histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd'hui(5)

II. Physiopathologie :

Les lymphocytes sont des cellules immunologiques jouant un rôle majeur dans le fonctionnement du système immunitaire. Ils peuvent être de deux types :

- des lymphocytes de type T produits au niveau du thymus,
- des lymphocytes de type B produits au niveau de la moelle osseuse.

A. Rappels sur la lymphopoïèse B

A partir d'un progéniteur hématopoïétique il se forme un lymphocyte B immature dans la moelle osseuse (Figure 3). Après le phénomène de sélection négative, où seules les cellules ne reconnaissant pas les cellules stromales de la moelle osseuse peuvent survivre, les lymphocytes B atteignent le degré de maturation nécessaire. Ils peuvent alors sortir de la moelle osseuse et migrer dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les lymphocytes B ne peuvent perdurer dans l'organisme qu'après avoir rencontré des antigènes ou des lymphocytes T de type « helpers ». Il s'agit de la sélection positive. Les cellules deviennent alors des lymphocytes B mémoires, puis se transforment en plasmocytes.

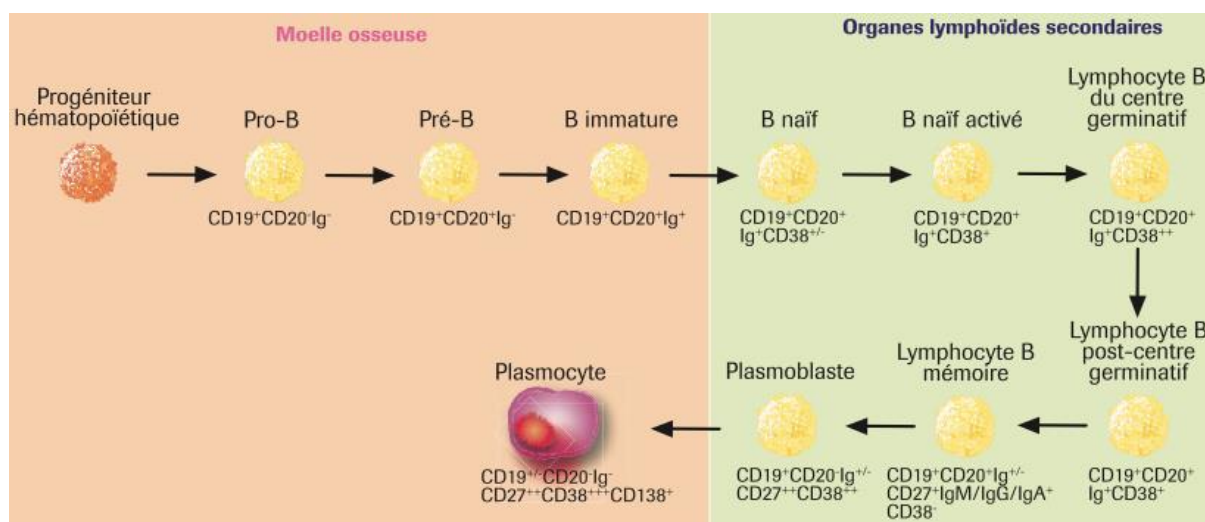


Figure 3 : Processus de formation d'un plasmocyte

Les plasmocytes sont alors capables de sécréter des anticorps. Ces derniers sont des immunoglobulines (Ig) et sont constituées de deux types de chaînes :

- des chaînes lourdes H (*heavy*) de type G, A, M, D ou E,
- et/ou des chaînes légères L (*light*) de type kappa (κ) ou lambda (λ) (Figure 4).

L'immunoglobuline est une molécule symétrique et peut reconnaître deux antigènes identiques au niveau des sites de liaison à l'antigène.

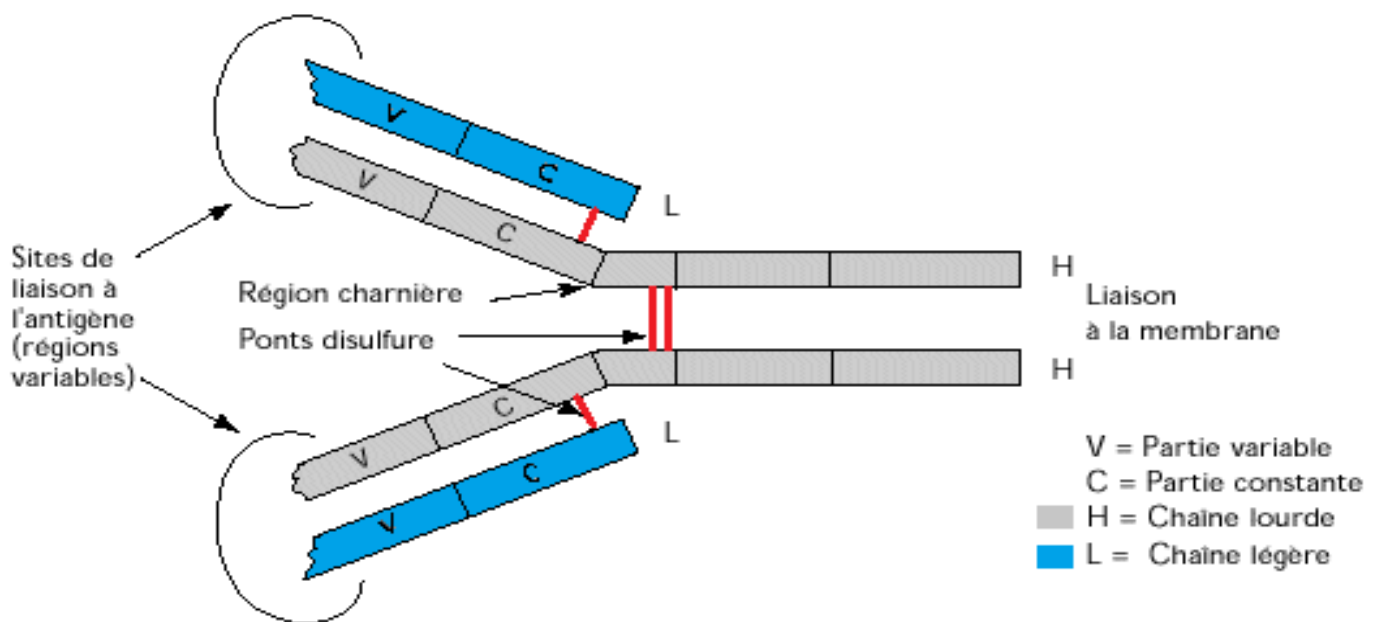


Figure 4 : Structure générale d'une immunoglobuline

B. Pathogénie du myélome multiple

1. Oncogénèse

Le myélome multiple résulte de la survenue de plusieurs événements oncogéniques au niveau de la lignée lymphocytaire B. L'Il-6 y joue un rôle crucial car elle induit la différenciation des cellules B en plasmocytes tumoraux et inhibe leur apoptose.

Cette hémopathie se caractérise par l'existence de très nombreuses anomalies cytogénétiques (Tableau 1). Celles-ci sont d'ailleurs incriminées dans les phénomènes de résistance aux traitements.

Tableau 1 : Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence (11)

Locus	Oncogene	Incidence
11q13	<i>CCND1</i>	15%–20%
6p21	<i>CCND3</i>	5%
4p16.3	<i>FGFR3</i> and <i>WHSC1</i>	12%
16q23	<i>MAF</i>	5%–10%
8q24	<i>MYC</i>	< 10%
6p25	<i>MUM1/IRF4</i>	5%
20q11	<i>MAFB</i>	5%
1q21-34	<i>BCL9, IL6R, MCL1</i>	Frequent

a) *Translocations chromosomiques :*

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les translocations chromosomiques (environ 50% des cas). Elles surviennent lors de la maturation des lymphocytes B dans le centre germinatif au moment de la commutation isotypique et impliquent le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines IgH, localisé sur le chromosome 14. Deux translocations, impliquant le chromosome 14, sont majoritaires :

- la t (11 ; 14) (q13 ; q32) qui concerne 15 à 20% des patients et entraîne une dérégulation de la cycline D1,
- et la t (4 ; 14) (p16 ; q32) qui concerne environ 10% des patients et induit une surexpression du récepteur 3 du FGF. (9)

b) Autres anomalies cytogénétiques

Des anomalies du proto-oncogène *c-myc* sont fréquentes mais surviennent plus tardivement dans la progression de la maladie.

- D'autres altérations moléculaires ont été observées comme par exemple : des mutations des gènes suppresseurs de tumeur Ras et de la protéine p53,
- des hyperméthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16),
- ou des phosphorylations d'oncogènes.

Des mutations activatrices des gènes K-Ras et N-Ras sont présentes chez 70% des patients en rechute. Elles sont corrélées à une masse tumorale importante et constituent un facteur pronostique péjoratif de survie. (8) (9)

En cas d'hyperdiploïdie, le pronostic vital est plus favorable.

La recherche de ces anomalies cytogénétiques est importante car elle permet de classer les différents types de myélome multiple et de stratifier leur évolution (Figure 6).

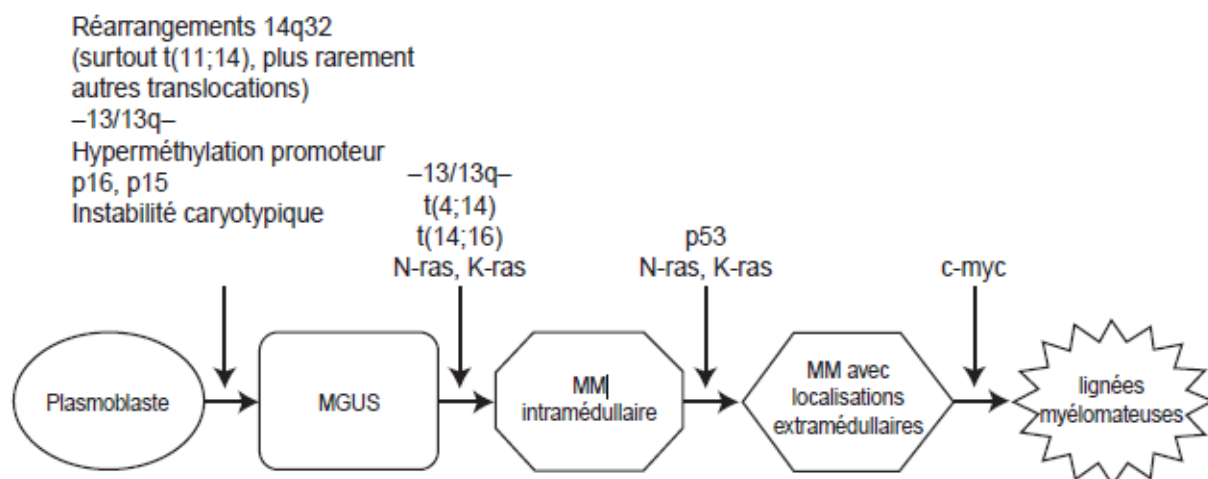


Figure 6 : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires (6)

Les patients porteurs d'une Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) évoluent vers le myélome multiple avec un taux de transformation d'environ 1% par an. Certains réarrangements, comme la t(11 ; 14)(q13 ; q32), constituent sans doute des événements primaires dans la transformation du plasmoblaste.

2. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire

Les plasmocytes tumoraux interagissent au niveau de l'environnement médullaire et induisent la production de cytokines (IL-6, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)). L'IL-6 permet la survie des plasmocytes tumoraux. L'IGF-1 favorise la prolifération des plasmocytes et les protège de l'apoptose induite par les traitements tels que la Dexaméthasone. Il est à noter que d'autres protéines anti-apoptotiques, telles que Mcl-1, protègent les cellules myélomateuses de l'apoptose. De ce fait, l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse résulte plus d'un défaut d'apoptose que d'une prolifération élevée.

Il a été constaté, in vitro, que les cellules stromales médullaires peuvent induire la maturation des précurseurs tumoraux et peuvent sécréter de l'IL-6 sous l'influence des cellules malignes. L'environnement médullaire joue donc un rôle important dans la prolifération plasmocytaire.

Des facteurs proangiogéniques sécrétés par les cellules tumorales et stromales, comme le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et le Fibroblast Growth Factor (FGF), contribuent à l'accroissement, à la vascularisation et à la migration des cellules tumorales. D'autres cytokines, comme le Transforming growth factor beta (TGF-béta), sont immunosuppressives et induisent une rupture d'équilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. (9)(10)

C.Physiopathologie des principales manifestations cliniques et biologique

1. L'atteinte osseuse :

Dans le myélome multiple, il existe un déséquilibre dans le mécanisme de l'homéostasie de l'os (Figure 5). L'ostéoclastogenèse est augmentée et l'ostéoblastogenèse est inhibée. En effet, des interactions anormales ont lieu entre les cellules stromales de la moelle osseuse et les plasmocytes tumoraux induisant, de ce fait, une surproduction de cytokines à l'origine de ce déséquilibre.

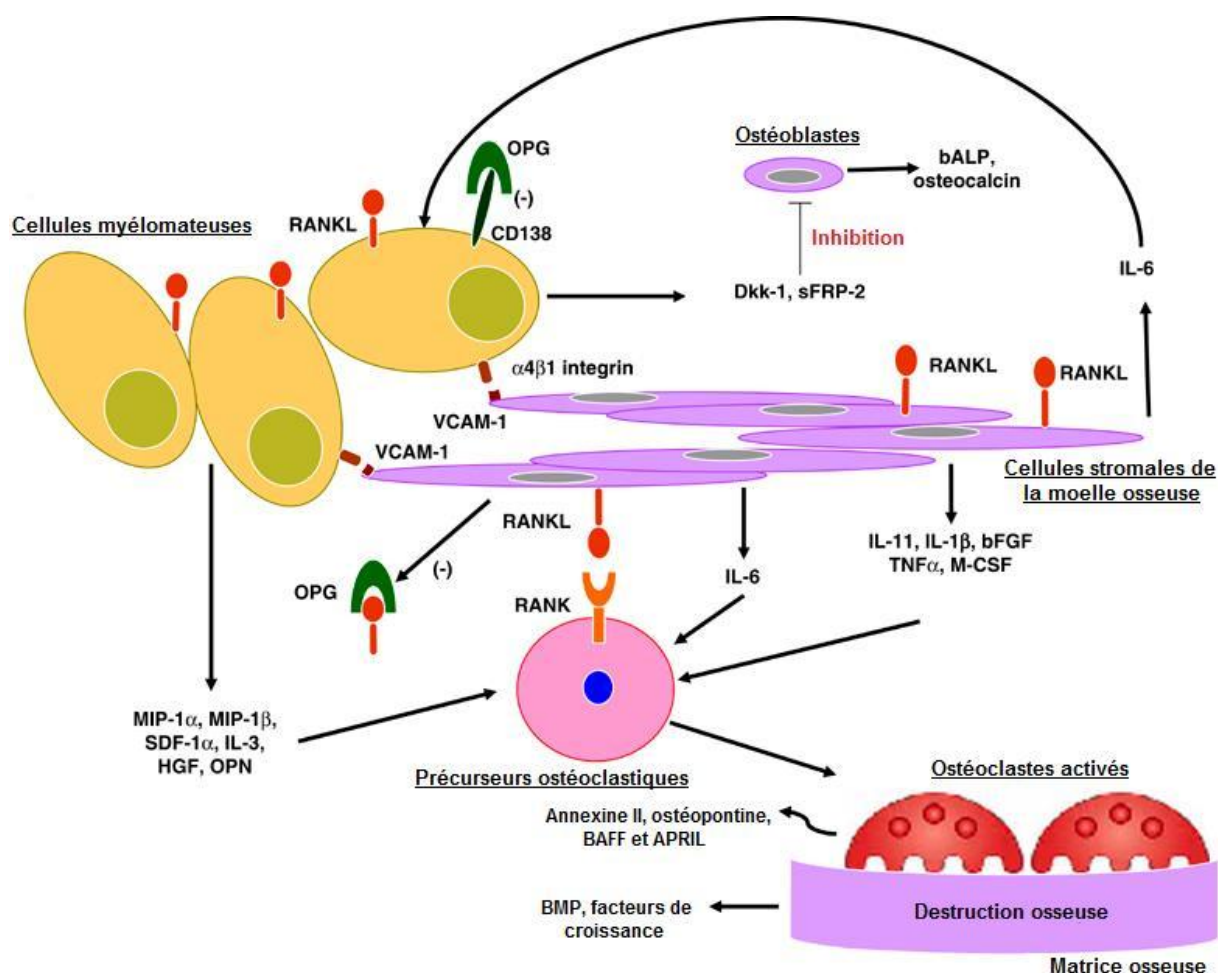


Figure 5 : Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple et dû à une rupture d'homéostasie entre les ostéoblastes et les ostéoclastes (5)

La résorption ostéoclastique est augmentée notamment via la production de cytokines appelées *osteoclast activating factor* comme l'IL-6, l'IL-1 bêta, le TNF-alpha, le MIP-1 alpha ou le RANK-ligand. Ce dernier stimule le récepteur RANK présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques et permet leur activation. De plus, ce mécanisme est amplifié car la production d'ostéoprotégérine (OPG), qui est un ligand bloquant de RANK, est diminuée.

L'IL-3 active la production, par les macrophages, de l'activine A qui augmente également l'activité ostéoclastique.

Par ailleurs, ce phénomène est amplifié par la sécrétion, via les cellules stromales et les ostéoclastes eux-mêmes, de molécules solubles (comme l'annexine II, l'ostéopontine, les molécules BAFF et APRIL...) qui favorisent la production tumorale. En outre, lors du processus de destruction osseuse, des molécules telles que des facteurs de croissance (FGF et PDGF, BMP) sont libérées à partir de la matrice osseuse et favorisent la croissance des cellules myélomateuses. (8) (9)

A l'inverse, l'activité des ostéoblastes est inhibée par le DKK-1. Il est d'ailleurs possible d'établir une corrélation entre ce taux de DKK-1 et le nombre de lésions osseuses.

Tout cela concourt à la pérennisation de la destruction osseuse sous la forme d'un cercle vicieux.

Cette rupture d'homéostasie entre le taux d'ostéoblastes et d'ostéoclastes a pour conséquence une destruction osseuse qui est caractéristique de cette maladie. Cette destruction osseuse entraîne la libération de calcium au niveau sanguin. La mesure de l'hypercalcémie pourra servir de marqueur lors du diagnostic et lors du suivi de la maladie. (10)

2. Atteinte rénale :

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des proliférations plasmocytaires et lympho-plasmocytaires. Elles résultent le plus souvent de la précipitation ou du dépôt tissulaire d'une immunoglobuline(Ig) monoclonale complète ou d'une chaîne monoclonale isolée, légère (CL) ou lourde. (Tableau 2, Figure 7) On distingue deux catégories d'atteintes, en fonction des données de la biopsie rénale, et notamment de la nature, de la localisation et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig en microscopie électronique (ME) (12).

- **Le groupe des néphropathies à dépôts organisés d'Ig monoclonale comprend des atteintes tubulaires et glomérulaires :**
 - Les néphropathies tubulaires, liées à la précipitation intratubulaire ou intracellulaire de CL monoclonales formant souvent des cristaux, sont représentées par la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) et le syndrome de Fanconi(SF).
 - Les atteintes glomérulaires sont caractérisées par des dépôts organisés soit en fibrilles (amylose immunoglobulinique à CL et exceptionnellement à chaîne lourde), soit en microtubules (glomérulopathies à dépôts microtubulaires d'Ig monoclonales ou GOMMID et glomérulonéphrites [GN] des cryoglobulinémies de type I et II).
- **Les néphropathies glomérulaires, à dépôts d'Ig monoclonale**, dits amorphes, ne présentant pas d'organisation ultra-structurale. Il s'agit essentiellement de la maladie de dépôts d'Ig monoclonale de type Randall. Plus récemment, il a été décrit des glomérulopathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonale, différentes du syndrome de Randall par la localisation et la nature des dépôts d'Ig et ressemblant à un GN à dépôts de complexes immuns.

Tableau 2 : rénales induites par le myélome multiple (10)

Pré-rénale	Insuffisance rénale fonctionnelle	Déshydratation extracellulaire dans un contexte d'hypercalcémie ou de pertes digestives
Rénale	Atteinte tubulaire	- Néphropathie à cylindres myélomateux - Nécrose tubulaire aiguë - Syndrome de Fanconi
	Atteinte glomérulaire	- Amylose AL - Syndrome de Randall - Cryoglobulinémies de type I ou II
Post-rénale	Atteinte obstructive	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

Si la physiopathologie des complications rénales des gammopathies monoclonales reste mal connue, de nombreux arguments suggèrent que les caractéristiques physicochimiques des Ig, notamment de leur domaine variable, jouent un rôle majeur dans leur néphrotoxicité (13).

Dans de rares cas, c'est l'activité anticorps de l'Ig monoclonale qui est à l'origine de l'atteinte rénale (par exemple : activité antifacteur H du complément) (14, 15). À l'exception de la NCM, compliquant typiquement un myélome multiple (MM) de forte masse tumorale, les néphropathies associées aux gammopathies monoclonales sont souvent révélatrices d'une prolifération plasmocytaire ou lymphoïde de faible grade. Le pronostic rénal dépend alors de la précocité du diagnostic, le pronostic vital dépendant du type et de la diffusion des atteintes viscérales, en particulier dans l'amylose AL. Des progrès récents dans le diagnostic, le traitement et le suivi de l'efficacité de la chimiothérapie (dosage des CL libres sériques) ont permis d'améliorer le pronostic de ces néphropathies.

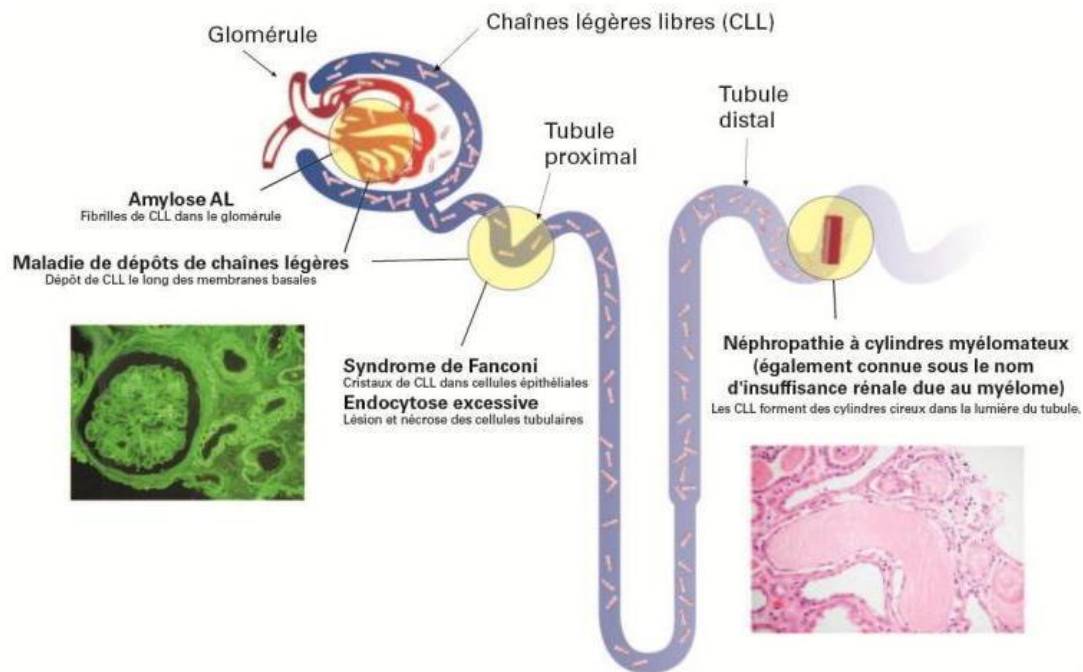


Figure 7 : Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un myélome multiple

3. Atteinte neurologique :

a) *Atteinte médullaire*

L'atteinte neurologique se caractérise le plus souvent par une compression médullaire liée à une fracture vertébrale, une épidurite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparaît de manière brutale et peut provoquer :

- un syndrome rachidien,
- un syndrome lésionnel avec radiculaire,
- 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 d'établir l'étiologie du trouble et aide à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

b) Polyneuropathies

Les atteintes du nerf périphérique sont fréquentes et peuvent être irréversibles. Il s'agit, le plus fréquemment, de polyneuropathies sensitives qui sont associées à des douleurs neuropathiques.

Cependant, des polyneuropathies iatrogènes sont souvent diagnostiquées après la prise de Thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou de Bortézomib (atteinte sensitive réversible). Il est alors nécessaire de réduire les doses des produits ou de les arrêter si l'atteinte sensitive ou motrice est trop importante.

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. (16)

4. L'anémie :

Elle a souvent une origine multifactorielle: infiltration médullaire, insuffisance rénale, carence d'apports. Cependant une étude belge indique que le mécanisme de l'anémie dans le myélome multiple relève surtout d'un défaut de production de globules rouges. Ce défaut de production est consécutif à une baisse de la sécrétion d'érythropoïétine.

Pour d'autres auteurs, l'anémie s'explique par la surexpression sur les cellules myélomateuses de 2 facteurs, le Fas-L et le TRAIL, qui sont responsables de l'apoptose des érythroblastes. Cette surexpression du Fas-L et du TRAIL induit un clivage de GATA-1, facteur de croissance essentiel des précurseurs érythrocytaires, d'où leur apoptose. (17, 18)

5. Les infections :

La diminution des immunoglobulines polyclonales est très fréquente au cours du myélome multiple. Elle est le reflet d'une suppression des lymphocytes B CD19+ et affecte spécifiquement les stades précoces et tardifs de la différenciation normale B. L'effet immunosuppresseur de TGFB (T Growth Factor Bêta) sur les cellules B, et l'absence de signaux accessoires des cellules B provenant des cellules T Helper sont les mécanismes les plus souvent impliqués (19). Outre le déficit de l'immunité humorale, la survenue des infections est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T, cellules NK), la corticothérapie à fortes doses et la neutropénie induite par la chimiothérapie. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires (pneumocoque, Hémophiles Influenzae), urinaires ou encore des septicémies à gram négatif (20).

6. Les hémorragies :

Elles sont rares et peuvent être en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité au cours duquel l'immunoglobuline monoclonale entraîne un tableau de thrombopathie fonctionnelle par inhibition des fonctions plaquettaires. Une thrombopénie secondaire à l'infiltration médullaire peut aussi être à l'origine de ces phénomènes hémorragiques. Plus rarement ces hémorragies peuvent être dues à une interaction de l'immunoglobuline monoclonale avec certains facteurs de la coagulation: Prothrombine, fibrinogène, facteur V, facteur VII, facteur VIII.

7.Syndrome d'hyperviscosité :

Le syndrome d'hyperviscosité reste assez rare chez les malades atteints de myélome multiple. Il est généralement présent lorsque les taux sériques de l'immunoglobuline monoclonale sont très élevés. L'hyperviscosité est donc liée à l'hyperprotidémie observée dans ce cas.

Les symptômes liés à l'hyperviscosité sanguine sont de plusieurs types :

- neurosensoriels : flou visuel et acouphènes, diplopie,
- neuropsychiques : céphalées, vertiges, troubles de la vigilance, convulsions, coma,
- et hémorragiques : épistaxis, hémorragies du fond d'œil.

Cliniquement, ce syndrome peut être décelé par un examen du fond d'œil où l'on retrouve une dilatation des veines rétiniennes, un œdème papillaire et un courant granuleux. (Figure8)



Figure 8 : Fond d'œil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu'un courant granuleux (21)

Il sera nécessaire de tenir compte de l'hyperviscosité lors de l'interprétation d'un bilan biologique. En effet, celle-ci peut faussement aggraver une anémie par le mécanisme d'hémodilution. De ce fait, une transfusion de culots globulaires ne doit être réalisée qu'en cas d'urgence et avec prudence. (24) (25)

8.Modifications biochimiques :

L'hypo albuminémie est due à l'action de l'interleukine 6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes. De même l'augmentation des taux de CRP s'explique par la stimulation par l'interleukine 6 d'un facteur nucléaire dénommé NF-IL 6. Ce facteur entraîne la transcription d'un gène codant pour la synthèse de protéines de la phase aigüe de l'inflammation telles que la CRP. (22).

L'hypercalcémie est principalement due à l'augmentation de la résorption ostéoclastique. Cependant pour certains auteurs le peptide apparenté à la parathonnone (PTHrP) jouerait un rôle dans l'aggravation de cette hypercalcémie. En effet, comme la parathonnone, il stimule localement la résorption osseuse en synergie avec les cytokines telles que l'interleukine 6, le TNF β . Le PTHrP peut également majorer l'hypercalcémie en diminuant l'excrétion calcique urinaire (23). Une hypercalcémie est présente chez environ 20% des patients au moment du diagnostic, elle est responsable :

- d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique,
- de troubles de la conscience avec somnolence, confusion,
- et de troubles digestifs avec nausées, vomissements et douleurs abdominales.

MATERIELS ET

METHODES

I. Concept et population de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive de 36 patients atteints de myélome multiple ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques autologue, entre avril 2014 et juillet 2020.

Tous les patients ont été diagnostiqués et ont reçu un traitement d'induction au sein du Service d'Hématologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès, alors que l'intensification était réalisée dans 3 centres :

- Service d'Hématologie clinique de l'Hôpital Militaire Mohamed 5 à Rabat
- Clinique Al Madina à Casablanca
- Hôpital Cheikh Khalifa à Casablanca

II. Les critères d'inclusions :

- Les patients présentant un Myélome Multiple dont le diagnostic était retenu selon les critères de l'IMWG 2014 (26).
- Les patients ayant bénéficiés d'une simple ou double ITS-ATG en première ligne thérapeutique.

III. Critère 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 n'ont pas bénéficié d'intensification.

IV. La méthode d'intervention : Protocole de l'ASCT.

A. Avant et en préparation de l'autogreffe :

1. Evaluation du terrain et Stadification de la Maladie :

Les données clinique et paraclinique ont été recueillies. Le stade de la maladie a été établi selon la classification IMWG 2014 et ou ISS .Une étude cytogénétique par FISH pour aider à la stratification du risque a été effectuée autant que possible.

2. Protocole d'induction :

Initialement à la suite du diagnostic, les schémas de chimiothérapie utilisés été :

- **VTD:** Bortézomib (VELCADE®), Thalidomide, Dexaméthasone.
- **CTD :** Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone.
- **VCD :** Bortézomib (VELCADE®), Cyclophosphamide, Dexaméthasone. Ce protocole est utilisé surtout chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale.

3. Réponse au traitement avant l'ASCT :

La réponse au traitement d'induction est définie par les critères de l'IMWG, elle est classée ainsi :

- **Réponse complète (RC) :** Immunofixation négative.
- **Très bonne réponse partielle (TBRP) :** Réduction $\geq$ à 90% de la protéine monoclonale.
- **Réponse partielle (RP) :** Réduction $\geq$ à 50% de la protéine monoclonale.
- **Maladie stable (SD) :** N'atteignant pas les critères pour RP, TBRP ni RP.

B. Mobilisation, collecte et conservation du PBSC :

Ces étapes se sont déroulées de la même manière pour tous les cas étudiés.

1. La mobilisation :

Elle a été réalisée par le G-CSF uniquement, administré à raison de 2 injections sous-cutanées par jour à la dose de 10µg/Kg par jour pendant les 4 jours qui précèdent le prélèvement des CSP.

2. Le prélèvement des CSP :

Il est obtenu par cytophérèse à l'aide d'un séparateur de cellules à flux continu. L'objectif étant d'obtenir une richesse supérieure ou égale à 2×10^6 CD34/Kg. Lorsque cet objectif n'est pas atteint, une deuxième cytophérèse est réalisée le lendemain.

3. La conservation :

30 greffons ont été conservés à une température de 4°C dans un réfrigérateur conventionnel de banque de sang, alors que 6 ont été conservés à moins 80.

C. Conditionnement :

Réalisé à J-1 (soit la veille de la réinjection des CSP) ; Il consiste en une seule perfusion de 30 minutes de Melphalan à la dose de 200 mg/m². En cas d'insuffisance rénale, la dose est réduite à 140 mg/m².

Afin de prévenir la mucite, une cryothérapie de la cavité buccale est réalisée systématiquement. Celle-ci consiste à demander au patient de mettre des glaçons ou un yaourt glacé dans la bouche 15 minutes avant, durant les 30 minutes de la perfusion et pendant au moins 3 heures après la perfusion.

Le jour de la réinjection du greffon est considéré comme J0.

V. Les critères de jugements :

A. Le succès ou l'échec de la greffe :

1. Succès de la greffe :

Le succès de l'ASCT est corrélé à la récupération et la greffe des neutrophiles. Elle est définie par le premier des 3 jours consécutifs avec un nombre absolu de PNN $\geq 500/\mu\text{L}$ sans déclin ultérieur.

Le premier jour de la neutropénie (PNN $< 500/\mu\text{L}$) après l'ASCT signe le début de l'aplasie, il est noté pour en déduire la durée totale de la neutropénie jusqu'à la reconstitution.

2. Echec de la greffe :

L'échec de la greffe est défini par l'incapacité d'atteindre un taux de polynucléaires neutrophiles $> 500/\mu\text{L}$ à J28 de l'ASCT.

B. Conséquences immédiates de l'ASCT :

1. Toxicités :

a) Toxicités hématologiques :

En post-greffe, une numération formule sanguine est réalisée trois fois par semaine. En cas de thrombopénie inférieure à $20\,000/\mu\text{L}$ ou de signes hémorragiques, les patients étaient transfusés par 1 culot plaquettaire d'aphérèse irradiés ou 10 culots plaquettaires standards irradiés (selon les disponibilités). En cas d'anémie post chimiothérapie inférieure à 8g/dL les patients étaient transfusés par 2 culots globulaires phénotypés, déleucocytés et irradiés. La consommation en produits sanguins de notre série de patients a été mentionnée dans l'étude.

b) Toxicités extra hématologiques :

Le premier évènement à guetter était la neutropénie fébrile. Les épisodes fébriles ont été définis et classifiés selon le consensus de l'Immunocompromised Host Society en(35): Infection documentée microbiologiquement ou cliniquement et Fièvre inexpliquée.

Toute dysfonction non-hématologique était considérée comme une toxicité liée à la chimiothérapie à haute dose, sauf si elle pouvait être expliquée par une autre cause évidente et claire. Elles sont rapportées au cours de la période d'hospitalisation, et gradées selon les critères de Seattle comme suit (36, 37) :

- Grade 0 : Absence de toxicité.
- Grade 1 : Toxicité complètement réversible sans intervention spécifique.
- Grade 2 : Toxicité ne menaçant pas le pronostic vital mais nécessitant des mesures spécifiques pour être inversée.
- Grade 3 : Toxicité menaçant le pronostic vital, mais réversible.
- Grade 4 : Toxicité mortelle.

Les principales toxicités consignées étaient : Les mucites, les vomissements et les diarrhées.

2. Décès lié à l'ASCT (TRM) :

Le décès lié à l'ASCT (Transplant related mortality ou TRM) est défini comme la survenue d'un décès de toute cause autre que la rechute ou la progression de la maladie dans les 100 premiers jours suivant l'ASCT.

3. Réponse après l'ASCT :

La réponse après l'ASCT a été déterminée selon les mêmes critères de l'IMWG). Le statut de la maladie est encore une fois classé en : Réponse complète (RC), Très bonne réponse partielle (TBRP) ou Réponse partielle (RP).

RESULTATS

I. Profil démographique :

A. Âge :

L'âge moyen de nos patients est de 54.5 ans avec des extrêmes allant de 35 à 66 ans. Un pic de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans (Figure 9).

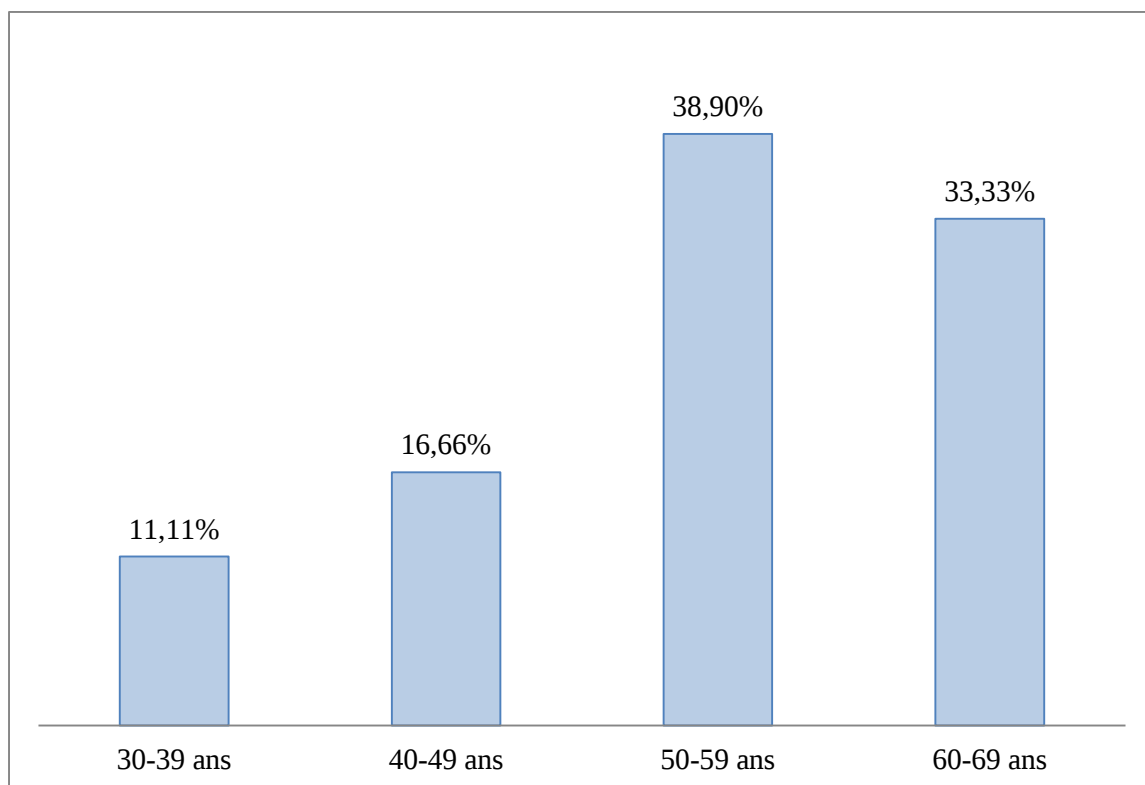


Figure 9 : Répartition des patients par tranche d'âge

B. Sexe :

Une prédominance masculine a été notée chez nos patients atteints de myélome multiple avec une sex-ratio H/F de 2 (notre série a compris 24 hommes et 12 femmes). (Figure 10)

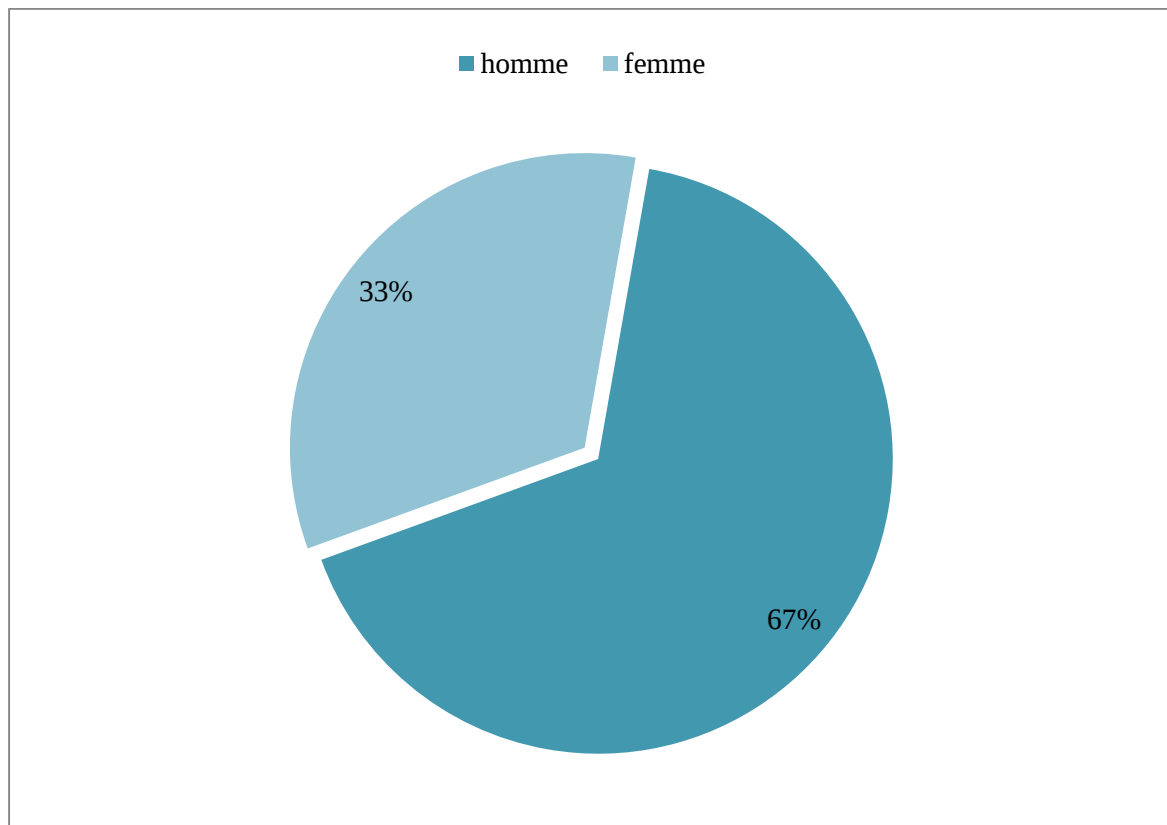


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

C. Comorbidité :

- Un antécédent d'HTA a été trouvé chez 7 patients.
- Un antécédent de diabète a été objectivé chez 8 patients.
- Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 11 des patients.
- Un contact étroit avec les herbicides et les pesticides a été noté chez une seule personne.

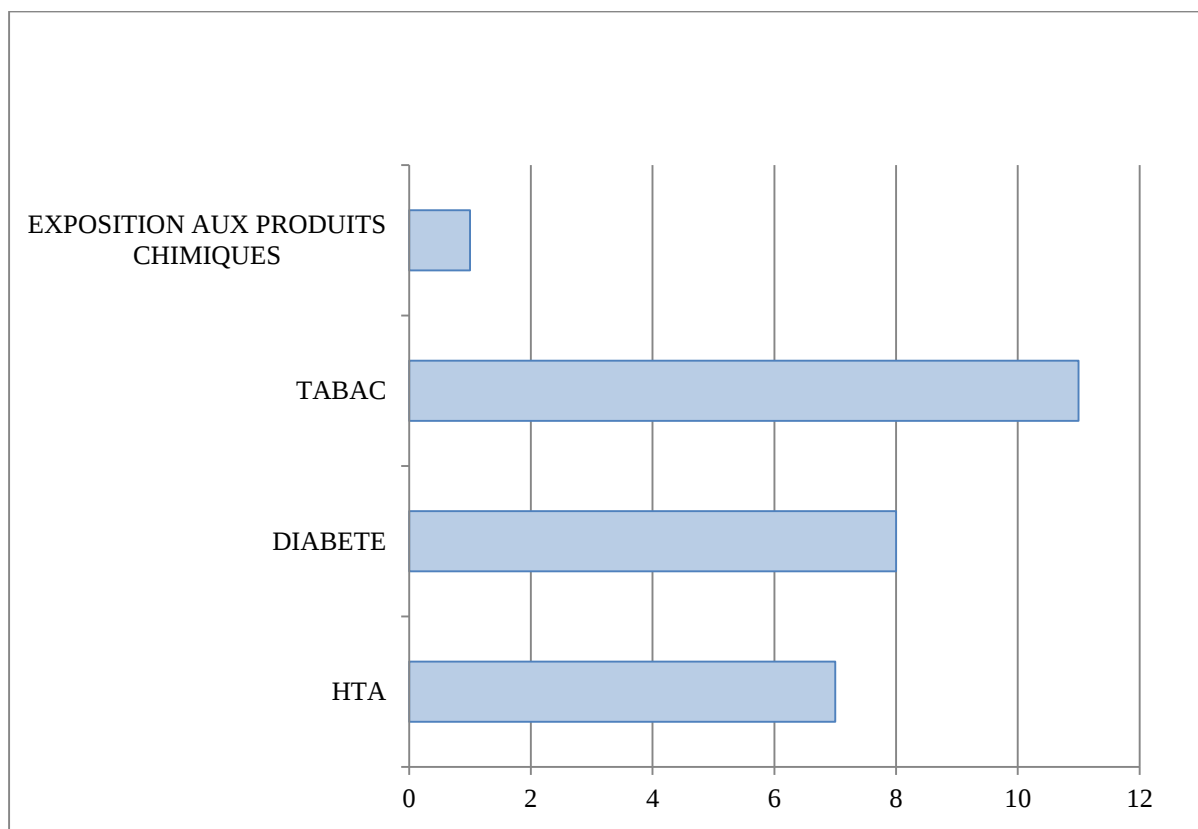


Figure 11 : Répartition des ATCD des patients

II. Aspect cliniques :

A. Motif de consultation :

Les manifestations osseuses sont révélatrices de la maladie chez 20 patients soit 55,55%, suivi du syndrome anémique.

Le tableau 3 résume les motifs de consultations dans notre série:

Tableau 3 : Répartition des différentes circonstances de découverte de la maladie

Motif de consultation		Nombre de cas	Pourcentage %
Douleur osseuse		13	36,11%
Syndrome Anémique		8	22,22%
Insuffisance rénale		4	11,11%
Fracture pathologique		4	11,11%
Autres :	Plasmocytome	3	19.44%
	Paresthésie	1	
	Gingivorragie	1	
	Enophtalmies	1	
	Hypercalcémie	1	

B. Délai de consultation:

Le délai moyen de consultation était de 3 mois avec des extrémités allant de 1 mois à 8 mois.

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 4 résume les résultats de cette évaluation.

Tableau 4: Résumant l'évaluation de l'état général des patients à l'admission

PS	Nombre de cas	Pourcentage %
1	17	47,22
2	13	36,11
3	2	5,56
4	4	11,11

D. Manifestation clinique:

- Les signes généraux ont été retrouvés dans 43,34% des cas, dominés par l'amaigrissement.
- Les signes osseux ont été objectivés chez 73%, dominés par les douleurs osseuses diffuses puis axial.
- Le syndrome anémique a été constaté dans 17 cas soit 42% représenté essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse, l'asthénie et la dyspnée.
- Le syndrome hémorragique a été observé chez 2 patients (épistaxis, gingivorragie).
- Les manifestations neurologiques ont été présentes chez 11,11% des patients.
- Une masse palpable(plasmocytome) a été retrouvée chez 3 patients soit 8,33%.

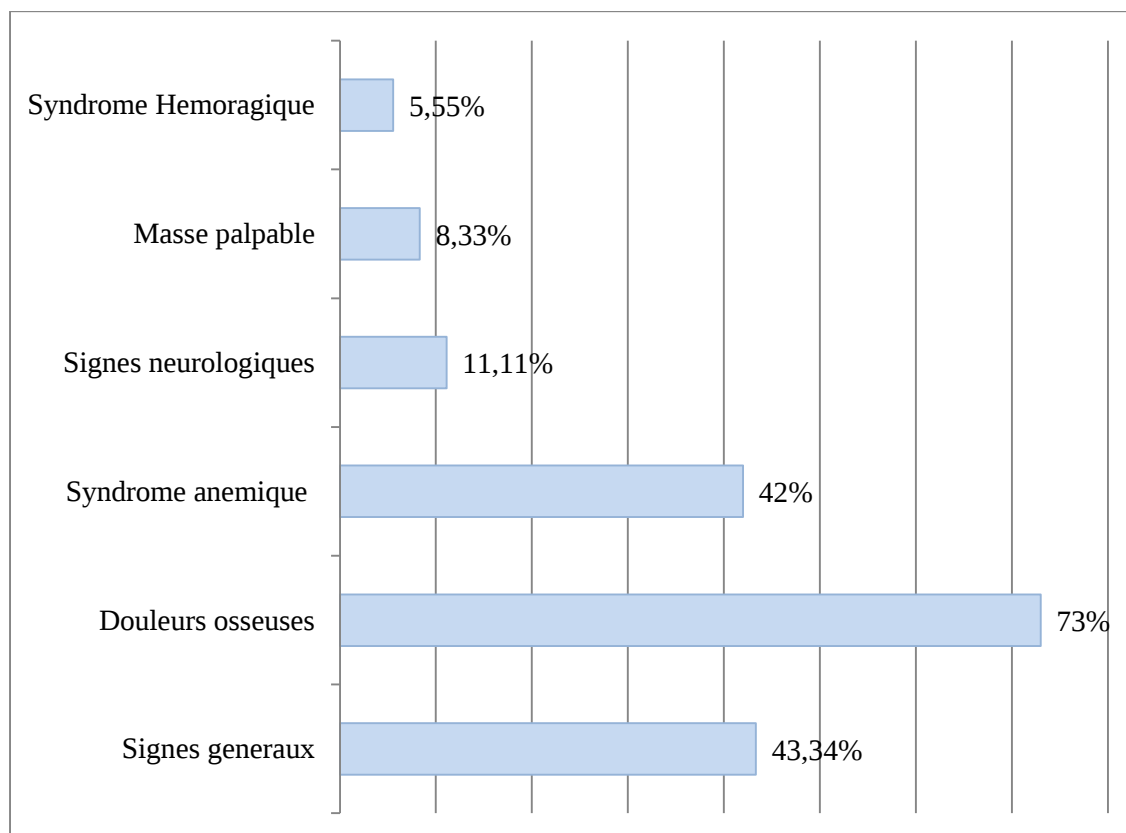


Figure 12 : Répartition des signes cliniques au diagnostic

III. Aspect biologique :

A. Bilan hématologique :

1. Hémogramme :

- Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients était de 8,9 g/dl avec des extrêmes allant de 4,8 à 12,5 g/dl. L'anémie avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dl a été observée dans 63% des cas.
- Une thrombopénie a été détectée chez un seul cas.
- Une pancytopénie a été détectée chez un seul cas.

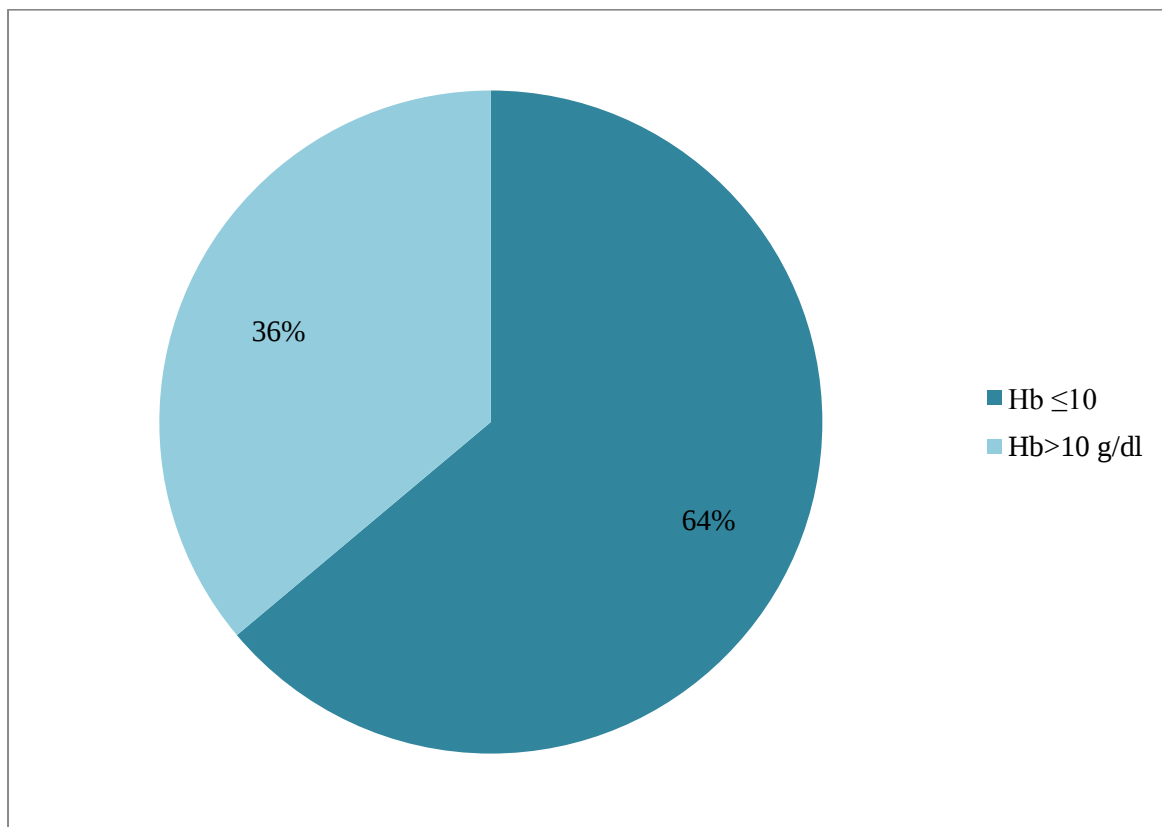


Figure 13: Répartition selon le taux d'hémoglobine > ou < 10g/dl

2. Myélogramme :

Une ponction sternale a été réalisée chez tous nos patients. Une plasmocytose médullaire significative $\geq 10\%$ a été retrouvée dans 91.66 % des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire plasmocytaire était de 37.35 % avec des extrémités allant de 5 à 80%.

Tableau 5: Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Infiltration médullaire	Nb des cas	Pourcentage %
< 10%	3	8.33%
[10-30%]	9	25%
[30-60%]	20	55.56%
>60%	4	11.11%

3. BOM :

La BOM a été réalisée chez 3 de nos patients dont le myélogramme n'était pas concluant, montrant une infiltration plasmocytaire massive.

B. Données biochimiques:

1. Electrophorèse des protides sériques(EPP) :

L'analyse de l'EPP a montré la présence d'un pic monoclonal chez 66.67% des patients. Ce pic migrerait essentiellement dans la zone des gammaglobulines (50 %) suivie de la zone des Bêtaglobuline (16.67%). Dans les 30.55% cas, l'anomalie trouvée était une hypogammaglobulinémie, alors qu'une EPP était normale dans un seul cas.

Tableau 6 : Répartition de la migration du pic monoclonal en EPP

EPP	N	%
Pic gamma	18	50%
Pic beta	6	16.67%
Hypogamma	11	30.55%
Normal	1	2.78%

2. Immunoélectrophorèse des protides sériques (IEPP):

Une IEPP est réalisée chez tous nos patients, montrant dans tous les cas la présence de la protéine monoclonale (Tableau 7).

Dans la moitié des cas, la gammopathie monoclonale était de type IgG. Pour la chaîne légère, il s'agissait le plus souvent de la chaîne Kappa.

Tableau 7: Répartition en fonction du type immunoglobuline monoclonale

Immunoglobuline	Pourcentage	Type de chaîne légère	
IGG	47.22%	K	19.44%
		L	27.78%
IGA	25%	K	22.22%
		L	2.7%
CL	27.78%	K	11.11%
		L	16.67%

C. Bilan de retentissement et pronostic:

1. Calcémie :

Le taux de calcémie moyen de nos patients était de 110.24 mg/l avec des extrêmes allant de 80 à 230mg/l. Une hypercalcémie > 115 mg/l a été notée dans 28% des cas.

Tableau 8 : Répartition du taux de la calcémie

Calcémie	Nombre des cas	%
80-105	23	63.63%
105-120	9	24.25%
>120	4	12.12%

2. Fonction rénale

Le taux de créatinine moyen était de 21.51mg/l avec des extrêmes allant de 6 à 101 mg/L. L'insuffisance rénale (Créatinine > 20mg/l) a été observée chez 11 cas.

Tableau 9: Répartition de la fonction rénale

Fonction rénale	Nombre des cas	%
Créatinine <20 mg/l	25	70%
Créatinine >20 mg/l	11	30%

3. Albumine :

Le taux d'albumine moyen est de 32,67 mg/l. une Hypo-albuminémie < 35g/l a été noté chez 50% des cas.

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

Albuminémie (g/l)	Nombre de cas	%
<35 g/l	18	50%
>35g/l	18	50 %

4. Bêta-2 microglobuline :

Une Bêta2μglobulinémie > 3,5mg/l a été retrouvée chez 26 patients dont 14 d'entre eux avaient un taux > 5,5.

Tableau 11 : Répartition en fonction de la β2-microglobuline

B-2Microglobuline (mg/l)	Nb de cas	Pourcentage
<3.5	10	27.78%
3.5-5.5	12	33.33%
>5.5	14	38.9%

5. LDH :

Le dosage a été réalisé chez tous nos patients dont 6 avaient un taux augmenté soit 16.66%.

6. L'étude cytogénétique par FISH :

L'étude cytogénétique a été réalisée chez 22 cas soit 61.11 % de nos patients.

Les résultats sont résumés dans le tableau 12 :

Tableau 12 : Répartition des anomalies cytogénétiques

Anomalies cytogénétiques	Nombre de cas
Del (1p32.3)	1
Hyper diploïdie	1
Del17p	3
trisomie 21	1
Echec	3
Absence d'anomalie	13
Non fait	14

IV. Aspect radiologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie :

- du crâne (de face et de profil),
- du rachis complet (de face et de profil),
- du bassin (de face),
- du thorax (de face et de profil) et des grils costaux,
- de l'humérus et du fémur (droits et gauches).

Une IRM médullaire complétait le bilan surtout en cas d'absence de lésions aux Radiographies standards ou de présence de signes de compression médullaire.

Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 83.33% 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. (Figure 14)

Une déminéralisation diffuse a été notée dans 58.33 % des cas.

Des fractures pathologiques ont été retrouvées dans 27.78% des cas (dont 22.22% sont des fractures-tassements- vertébrales). Chez 7 patients on a retrouvés des plasmocytomes osseux.



Figure 14 : Radiographie du crâne de profil montrant des lésions à l'emporte-pièce
(Image du service d'hématologie clinique HMMI)



Figure 15: Radiographie standard de l'épaule gauche en faveur d'une fracture
pathologique de l'humérus (image du service d'hématologie clinique HMMI)

V. Pronostic :

Selon l'index pronostique international (ISS), 38.89% avaient un ISS à III alors que 33.33% avaient un ISS à II et seulement 27.78% ont été un ISS I.

Tableau 13 : Répartition des patients selon la classification de l'ISS

Stade ISS	Nombre de cas	Pourcentage (%)
1	10	27.78%
2	12	33.33%
3	14	38.89%

Tableau 14 : Répartition des caractéristiques générales des patients étudiés.

Caractéristiques		Valeur (n)	%
Médiane d'âge au diagnostic, ans (extrêmes)		54.5 (35 - 66)	
Sexe	M	24	66.67
	F	12	33.33
ISS	I	10	27.78
	II	12	33.33
	III	14	38.89
ECOG PS	1	17	47.22
	2	13	36.11
	3	2	5.56
	4	4	11.11
FISH	Normal	13	36.11
	Mauvais Pronostic	6	16.67
	Echec + NF	17	47.22

VI. Aspects thérapeutiques

A. Traitement de fond :

1. Traitement induction

a) Déroulement :

L'ensemble des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction.

Le type du protocole a été choisi en fonction de l'atteinte rénale et l'accessibilité au bortézomib.

La majorité des patients (30 patients soit 83,33%) ont reçu un traitement à base de bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD). Le tableau 15 résume les différents protocoles utilisés dans notre série.

Tableau 15 : Tableau résumant les différents protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Protocole de Chimiothérapie	Nombre de cas	%
VTD	30	83,33
CTD	4	11,11
VCD	1	2,78
VD	1	2,78

b) Tolérance :

14% de nos patients ont présenté une toxicité liée au traitement essentiellement neurologique (3 cas), thrombotique (2 cas).

Dans un seul cas, on a dû changer le traitement Thalidomide par le Cyclophosphamide, en raison d'une atteinte neurologique grade 4.

c) Réponse :

Après le traitement d'induction et avant l'ITS-ATG, le taux de réponse globale (ORR = RC + TBRP + RP) était de 100% dont : (Figure 16)

- 3% de réponse complète (RC).
- 64% de très bonne réponse partielle(TBRP).
- 33% de réponse partielle (RP).

2. Intensification thérapeutique :*a) Déroulement :*

Le temps médian entre le diagnostic et la première intensification autogreffe était de 6 mois [3-13].

La mobilisation a été réalisée par du GCS-F seul chez 100% des patients.

Une médiane d'une **cytaphérèse** a été effectuée (extrêmes : 1 - 2). 22 patients (61,1%) ont répondu à une seule séance, alors que pour les 14 patients restants (38,8%) ont eu recours 2 séances.

Le taux médian de la richesse du greffon en cellules CD34 était de **4,22 x 10⁶ CD34/ Kg** (Extrêmes : 2,23 - 12,20). 30 greffons ont été conservés au réfrigérateur de 24 à 48h et 6 greffons ont été congelés.

La chimiothérapie du conditionnement a consisté en une seule perfusion de Melphalan à la dose de 200 mg/m² chez 34 patients. Quatre patients ont reçu 140 mg/m² à cause d'une insuffisance rénale ou en raison d'autres comorbidités.

Tous les patients ont reçu le G-CSF une fois par jour pendant la période d'aplasie. En excluant le cas décédé, la durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles (Time to neutrophil engraftment) était de 11 jours (extrêmes : 8 - 18). Au sein de cette période, la durée médiane de la neutropénie était de 7 jours (extrêmes : 5 - 13).

Concernant la consommation en produits sanguins : 19 patients (52,7%) ont nécessité une transfusion par des culots globulaires (CG) avec une médiane de 2 culots globulaires (extrêmes : 2 – 4) ; et 28 patients (77,8%) ont été transfusés par concentrés plaquettaires (CP) avec une médiane de 2 épisodes de transfusion en plaquettes (extrêmes : 1 – 4). (tableau 16)

b) Toxicité :

➤ ***Toxicités hématologique :***

La neutropénie fébrile a été notée chez 27 patients (77,78%), dont 17 (47.22%) étaient des infections documentées et 11 (30,56%) étaient des fièvres inexpliquées.

L'évolution a été favorable chez 26 patients sous antibiothérapie probabiliste puis adaptée. Un seul patient est décédé par choc septique par *clostridium difficile*.

➤ ***Concernant les toxicités extra-hématologiques :***

- Une mucite a été observée chez 10 patients (27,77%), dont une était de grade 3/4 (2.77%).
- Les vomissements ont été observés chez 12 patients (33,3%), dont 2 étaient de grade 3/4 (5,55%).
- Les diarrhées ont été observées chez 14 patients (38.89%), dont 2 étaient de grade 3/4 (5,55%).

Aucun des patients n'a reçu une double autogreffe ou une greffe en tandem.

L'ensemble des modalités avant et au cours de l'ASCT sont regroupées dans le Tableau 16.

c) Réponse

Après l'ITS-ATG, le taux de RC + TBRP augmentait à 84,85% des patients.(figure16)

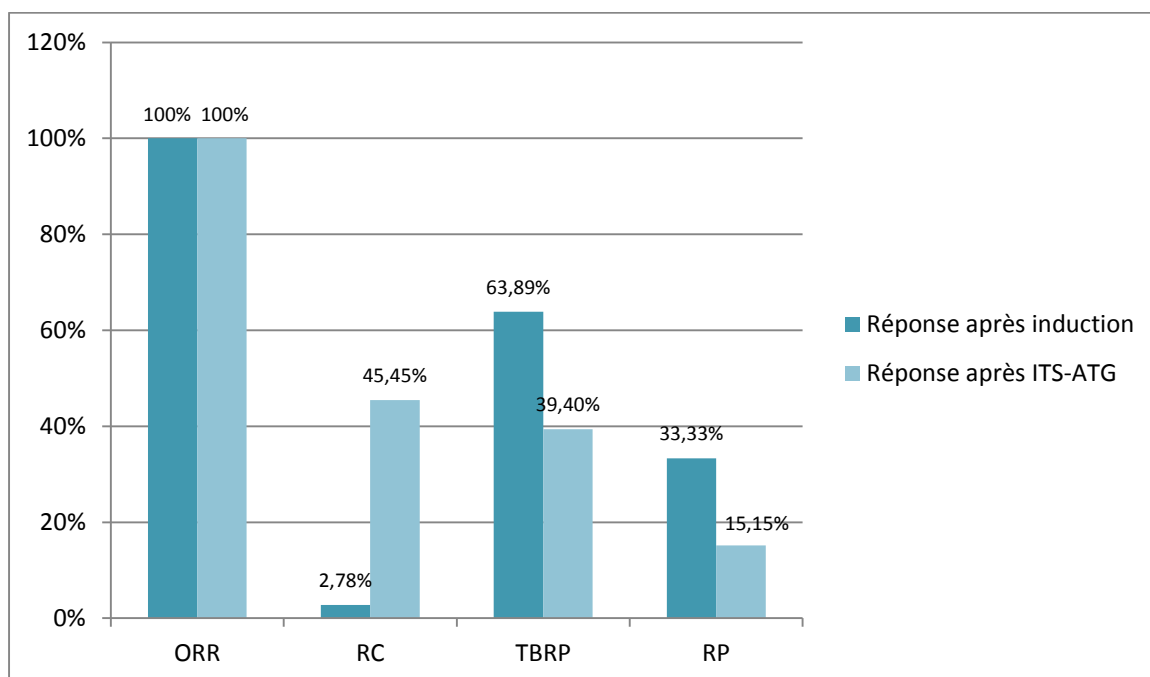


Figure 16 : Qualité de la réponse avant et après ITS-ATG en première ligne

3. Consolidation et Entretien :

1 /3 de nos patients ont bénéficié d'un traitement de consolidation.

3 patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien, avec soit du lénelidomide, bortezomib ou l'association lenalidomide-dexaméthasone pour une durée de 12 - 24mois.

4. Traitement symptomatique :

- 34/36 patients (94.4%% des cas) ont reçu des biphosphonates (a type de zolidronate).
- 60 % de nos patients ont bénéficié d'un traitement antalgique par différents paliers.

- 8.33% des patients ont bénéficié d'un acte chirurgical en traumatologie (ostéosynthèse) ou en neurochirurgie (décompression).
- La gestion de l'hypercalcémie chez nos patients a fait appel principalement à une hyper hydratation, une corticothérapie (la Dexaméthasone) et les biphosphonates.
- Tous nos patients ont bénéficié d'une prophylaxie anti-infection et anti-thrombotique à base d'aspirine ou Héparines de bas poids moléculaire.
- Le traitement de l'anémie a fait appel au support transfusionnel et aux facteurs de croissance.

B. Survie:

1. Survie sans progression :

Après un suivi médian de 40 mois, la survie sans progression est de 75 %. Le délai de la rechute varie de 8 mois à 60 mois.

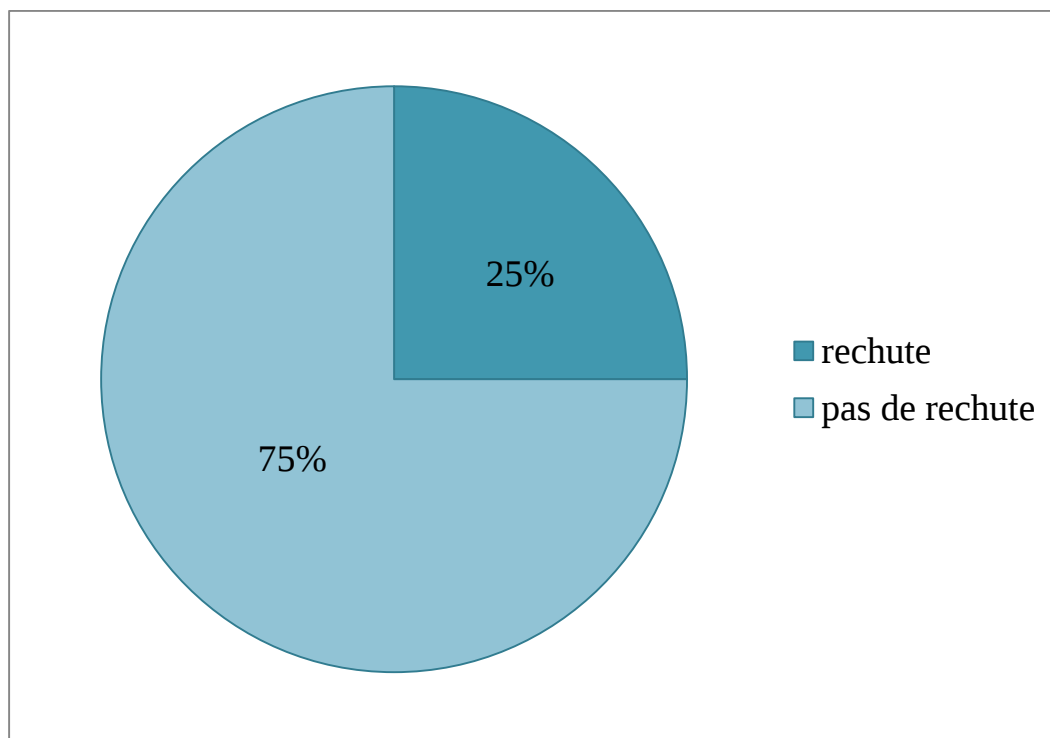


Figure 17: Pourcentage des patients en rechute thérapeutique

➤ **Traitement de rechute :**

Chez les patients 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

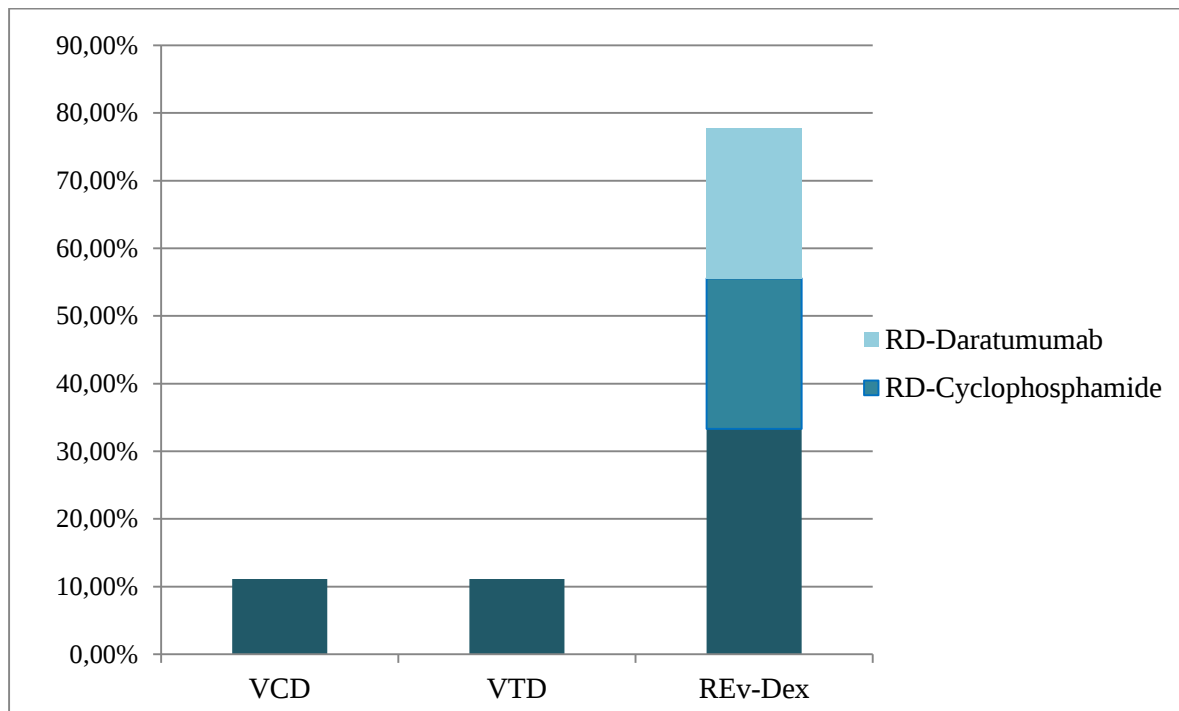


Figure 18 : Traitement de 2ème lignée

2. Survie globale :

Après un suivi médian de 40 mois, la survie globale est de 88,89%. On a eu 4 décès dont un seul est lié à la progression de la maladie, un par choc septique et 2 par infection covid-19.

Tableau 16 : Les modalités avant et au cours de l'ASCT.

Caractéristiques			Valeur (n)	%
Avant l'ASCT	Schémas de Chimiothérapie d'induction	VTD	30	83.33
		CTD	4	11.11
		VCD	1	2,78
		VD	1	2,78
	Statut de la maladie	RC	1	2,78
		TBRP	23	63,89
		RP	12	33,33
	Type de mobilisation	G-CSF uniquement	36	100
	Sessions de cytophérèse	1	22	61,1
		2	14	38, 8
	La médiane de la richesse du greffon en cellules CD34, 106/Kg (extrêmes)		4,22 (2,23 - 12,20)	
Au cours de l'ASCT	Chimiothérapie à Haute Dose	Melphalan 200mg/m ²	32	88.9%
		Melphalan 140mg/m ²	4	11.1%
	Délai médian entre le diagnostic et l'ASCT, mois		6(3 - 13)	
	Durée médiane de la greffe des neutrophiles, jours		11(8 -18)	
	Support transfusionnel	Médiane de CG	2 (2 - 4)	
		Médiane d'épisodes de transfusion en CP	2 (1 - 4)	
	Neutropénie fébrile	Absente	8	22.22
		Infection documentée	17	47.22
		Fièvre inexpliquée	11	30.56
	Mucite	Absente	25	
		Présente, de grade ½	10	27.77
		Présente, de grade ¾	1	2.77
	Vomissements	Absente	24	66.67
		Présente, de grade ½	10	27.78
		Présente, de grade ¾	2	5.55
	Diarrhée	Absente	22	61.11
		Présente, de grade ½	12	33.33
		Présente, de grade ¾	2	5.55

DISCUSSION

I. Les aspects épidémiologiques :

A. Incidence :

Le myélome multiple est le deuxième cancer hématologique en termes de fréquence(27), avec plus de 138 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde(28), dont près de 40 000 en Europe (29).

Cependant environ 24,050 nouveaux cas sont diagnostiqués en Amérique et environ 11,090 décès leurs sont imputés. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains (incidence à 9.8 / 100000) par rapport à leurs homologues caucasiens (4.3 / 100000) cela suggère la présence d'un facteur génétique(30).

En 2018 les chiffres en France eux aussi ont remarqué une augmentation 5440 nouveaux cas/an soit 5,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants, sa prévalence annuelle est de l'ordre de 16 000 patients(31). Le MM reste moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde (32).

Au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue vu l'absence d'un registre national de pathologies tumorales. On dispose d'une seule étude menée dans la région de Rabat et qui montre une incidence à 2,12 nouveaux cas par 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,94/100 000 habitants pour les femmes en 2005 (33).

L'augmentation rapportée de son incidence, au cours des dernières décennies, est probablement plus liée au vieillissement croissant de la population et à l'amélioration des techniques de diagnostic qu'à une réelle augmentation de l'incidence. Un seul facteur de risque a été identifié avec certitude, il s'agit de l'exposition aux radiations ionisantes. Des suspicions concernant les pesticides et les solvants organiques ont été émises mais restent sans preuve à ce jour. (34,35)

B. Âge :

Le MM est une pathologie des personnes âgées : la médiane d'âge au diagnostic est d'environ 70 ans, et l'incidence augmente rapidement avec l'âge. Deux tiers des patients sont âgés de 65 ans ou plus, et plus de 30 % des patients sont âgés de plus de 75 ans au diagnostic.(114)

La survenue d'un MM chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle.

L'âge moyen de nos patients est de 54.5 ans avec des extrêmes allant de 35 à 66 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans. Cette moyenne d'âge basse s'explique par le fait qu'on a inclut que les patients éligibles à une intensification thérapeutique et reste plus au moins concordant avec les résultats des autres études.

Tableau 17 : Répartition de l'âge moyen selon les auteurs

Auteur	Pays	Age moyen
JP.Ferland(131)	USA	61
S.Tardy(129)	France	54
A.Messouber(132)	Maroc (Rabat)	58
Notre série	Maroc (Meknès)	54.5

C. Sexe :

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes : le sexe ratio homme/femme varie entre 1,1 et 1,5 comme pour la majorité des hémopathies malignes.

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine soit avec un sexe ratio H/F de 2.

Cette prédominance masculine a été déjà rapportée dans différentes séries Magrébines notamment celle de M. Tonni (Maroc) (36) et de A. Bouatay (Tunisie) (37).

Cette différence n'existe pas dans les séries occidentales où le sexe ratio reste proche de 1 (38,39).

II. Diagnostic positif :

A. Les caractéristiques cliniques :

1. Altération de l'état générale :

Un des premiers signes cliniques du myélome multiple est une baisse de la forme physique. Ce symptôme est assez fréquent chez les patients mais non spécifique.

2. Les manifestations ostéoarticulaires

➤ Douleurs osseuses :

L'atteinte osseuse est très importante chez ce type de patients. Elle résulte de la destruction du tissu osseux suite à un déséquilibre du ratio ostéoblastes/ostéoclastes. Ces douleurs surviennent chez plus de 70% des patients au moment du diagnostic. (45)

Les douleurs sont souvent d'apparition brutale, rarement nocturnes, et sont aggravées lors des mouvements ou le port de lourdes charges. (46) Elles ne sont pas soulagées par la prise d'antalgiques ou par une position de repos.

Les douleurs touchent majoritairement le squelette axial :

- au niveau du rachis où les lésions sont très évocatrices (celles-ci démarrent par des fractures vertébrales d'aspect malin et peuvent se compliquer de compression médullaire ou radiculaire),
- au niveau du gril costal et du sternum,
- et au niveau des os longs (humérus et fémur principalement).

Dans notre série, les douleurs osseuses concernaient 73%patients, siégeant essentiellement au niveau axial.

Ces différentes constatations ont été également rapportées par les 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 (40,41,42). Ces douleurs qui constituent le principal symptôme fonctionnel et peuvent s'expliquer dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement, sont couplées le plus souvent à l'asthénie et à la cachexie et palpitation.

➤ Tuméfactions osseuses (plasmocytomes)

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels : crâne, mandibules, côtes, clavicules et sternum.

La présence de plasmocytomes a été relevée chez 3 patient soit 8,33% de nos patients, plus fréquentes que dans la séries ivoirienne de Koffi .K.G avec 2% (44) et moins fréquente du celle réalisé en Sénégal avec 9,1% (43)

➤ Fractures pathologiques

Dans notre série, les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 8.33% des cas (3cas), Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans la littérature. Surtout l'étude de koffi .G.K (44).

3. Les manifestations hématologiques :

Le syndrome anémique est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM (47). Elle est présente chez 75% des cas au diagnostic (48, 49). Traduisant l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux avec suppression de l'érythropoïèse. Elle est aggravée par l'insuffisance rénale. Elle constitue un symbole de l'évolution de la maladie.

Dans notre série l'anémie clinique était présente chez 42 % des cas faite d'asthénie, de pâleur cutanéomuqueuse, de palpitations essentiellement. Ce résultat proche de la série marocaine de Bouaouad.M (50% des patients) (51) et un peu concordant avec l'étude sénégalaise où le syndrome anémique touché 22,5% des cas. (52)

Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Il intéresse 15% des cas et se manifeste tardivement (50). Il peut résulter de plusieurs mécanismes (53) :

- La thrombopénie : c'est la première cause par ordre de fréquence, elle est d'origine centrale secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement (54).
- La thrombopathie : il s'agit d'un déficit qualitatif des plaquettes liées à l'action anti-glycoprotéine IIIa plaquettaire de l'immunoglobuline monoclonale.
- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII (maladie de Willebrand acquise).
- Enfin, le syndrome hémorragique peut entrer dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité, d'une amylose avec fragilité capillaire par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans la paroi vasculaire.

Dans notre série, Le syndrome hémorragique a été constaté chez seulement 5.55% des cas.

4. Atteinte rénales :

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente du myélome multiple (MM), survenant chez 50 % des malades au cours de l'évolution. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation des cylindres, formés des chaînes légères d'immunoglobulines et des protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux. (56).

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies (57,58, 59).

Dans notre étude, l'insuffisance rénale est une complication retrouvée dans 30% des cas au diagnostic.

Tableau 18 : l'insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Pourcentage de l'IR
Kyle (55)	54%
Koffi.G (44)	17%
A.Bouatay(47)	19%
Benyaich.L (56)	58.1%
Notre série n=36	30%

5. 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 le taux du composant monoclonal sérique est très élevé.

Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, confusion, endormissement, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis), et fréquemment une insuffisance rénale concomitante.

En cas de suspicion clinique, le diagnostic est confirmé par l'examen en urgence du fond d'œil, qui permet d'observer des lésions telles que dilatations veineuses, hémorragie rétinienne, microanévrismes, exsudats et œdème papillaire. Une épuration plasmatique en urgence est indiquée en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du MM.

B. Le profil biologique :

1. Les données hématologiques :

a) Hémogramme :

L'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme est l'anémie normochrome normocytaire ou macrocytaire, arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires peuvent être observés sur le frottis et peuvent faussement majorer le volume globulaire moyen (VGM).

Dans notre série l'anémie était présente chez 64% des patients, un résultat proche de la série marocaine de Bouaouad.M (70% des patients) (100) et un peu moins que l'étude tunisienne de Bouataya (87% des patients, dont 33,3 % avaient un taux d'hémoglobine < 8,5 g/dL) (47). En Afrique sub-saharienne le taux d'anémie paraît trop bas comme le montre l'étude de Ndomocrah.A mené en Afrique Central (seulement 40% des patients présentent une anémie) (135).

Tableau 19 : résumant la fréquence de l'anémie selon les auteurs

Les auteurs	Hb<10	Hb>10
S. Manier, X. Leleu (25).	72%	28%
Kyle (55).	61%	39%
Ozaki.S et al (167),	52.7%	47.8%
Bouaouad (100).	70%	30%
Ndomocrah (135).	40 %	60%
A.Bouatay(47).	87 %	13 %
Notre série n=36	64%	36%

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une importante masse tumorale. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut aller jusqu'à une pancytopénie franche, résultant de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues.

Avec les techniques de routine, il est rare de constater une plasmocytose sanguine au diagnostic, mais un faible contingent de plasmocytes circulants peut souvent être mis en évidence par des techniques plus sensibles, comme la cytométrie en flux. En phase terminale du MM, une plasmocytose sanguine entre 1 et 20 % est parfois présente.

b) Myélogramme :

Nécessaire pour établir le diagnostic, il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. De très nombreuses anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent être observées, touchant à la fois le cytoplasme et le noyau (cytoplasme flammé, inclusions cristallines, modification de l'archoplasme, anomalies nucléaires). Parfois, un premier myélogramme peut se révéler normal, témoignant d'une infiltration tumorale focale, et il est alors nécessaire de le renouveler dans un autre territoire. La biopsie ostéomédullaire est plus rarement nécessaire pour mettre en évidence l'infiltration tumorale. L'existence d'une myélofibrose est possible mais rare. (114)

Tableau 20 : Etude comparative du myélogramme par rapport aux différentes séries

Auteurs	Myélogramme			
	<10%	10-30%	30-60%	>60%
A. Bouatay (47).	24%	26%	50%	
Koffi K.G(44).	8%	50%	42%	
H.Makni(168)	0%	55%	30%	15%
Boukhiri (169)	17%	26%	49%	
Notre série n=36	8.33%	25%	55.56%	11.11%

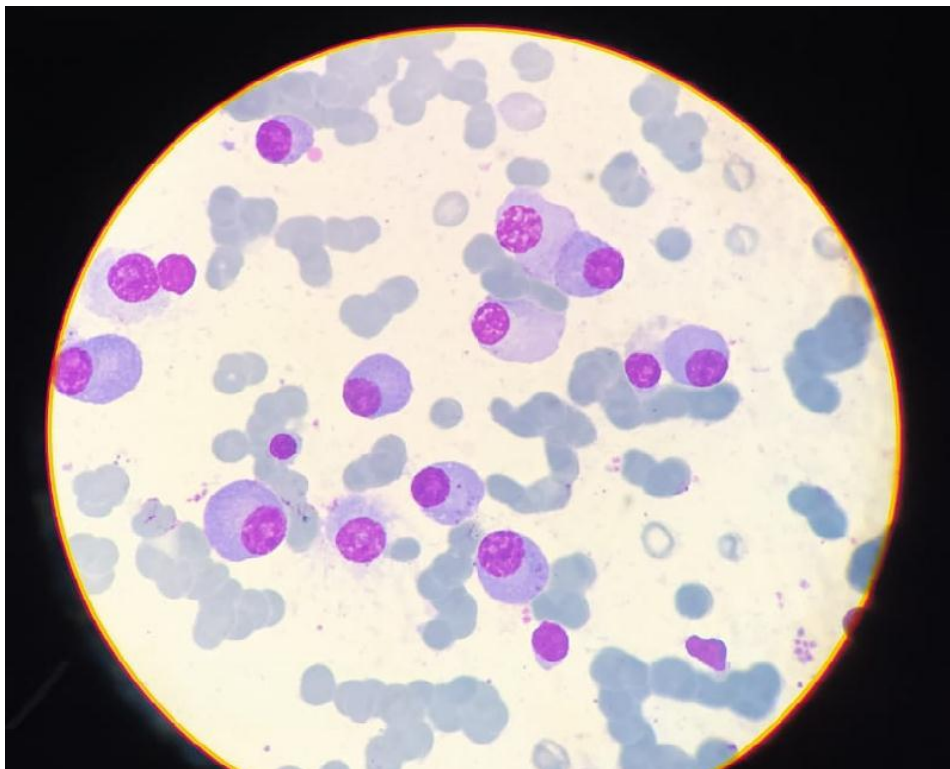


Figure 19: Plasmocytes observées sur un frottis sanguin coloré au MGG (Image du laboratoire d'hématologie HMMI)

2. Les données biochimiques :

a) L'albuminémie :

Une hypo-albuminémie est un indicateur de maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec la masse tumorale. Le taux d'albumine et de la β_2 -microglobuline permettent d'établir l'ISS qui tend à remplacer la classification de Durie et Salmon.

Dans notre série, 50% des patients avaient une hypo-albuminémie.

b) L'électrophorèse de protéine sérique :

C'est un examen indispensable au cours du MM qui met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) migrant dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêta-globulines et rarement au niveau des alpha2-globulines (150,151). Cependant, le pic monoclonal est parfois absent ou discret lorsque le composant M a un poids moléculaire suffisamment faible pour franchir le filtre glomérulaire rénal. C'est le cas dans 15 à 20% des MM qui ne sécrètent que des CLL (148,149). Le tracé électrophorétique permet également de déterminer une éventuelle hypo-albuminémie associée (l'albuminémie est inférieure à 30 g/L dans 15 % des cas) ou encore la présence d'une hypogammaglobulinémie.

L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale (152). Conformément à la littérature, notre série a montré un pic monoclonal chez 66.67% des cas, migrant dans les 50% des cas dans la zone des gammaglobulines.

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative des résultats de l'EPS de nos patients par rapport aux différentes séries.

Tableau 21: Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.

Auteurs	EPP	
	Pic gamma	Pic beta
Kyle. RA et al (55)	53%	21%
F. Sayaria(99)	27%	8%
A.Bouataya (47)	65.8%	19.5%
Notre série n=36	50%	16.67%

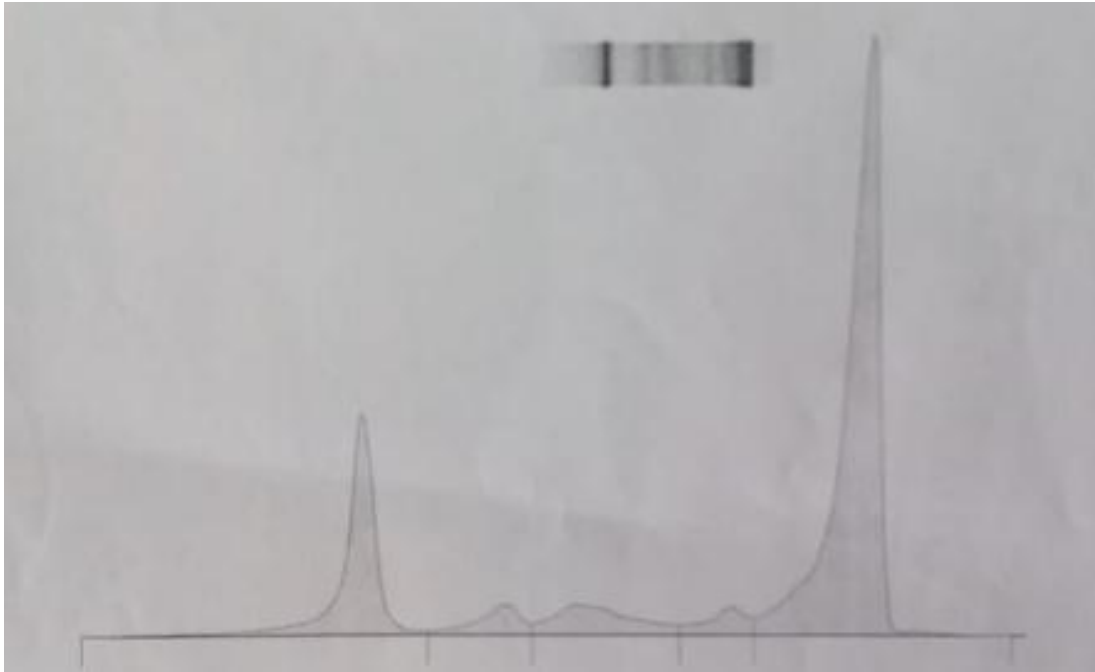


Figure 20 : EPP en faveur d'une hypergammopathie (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

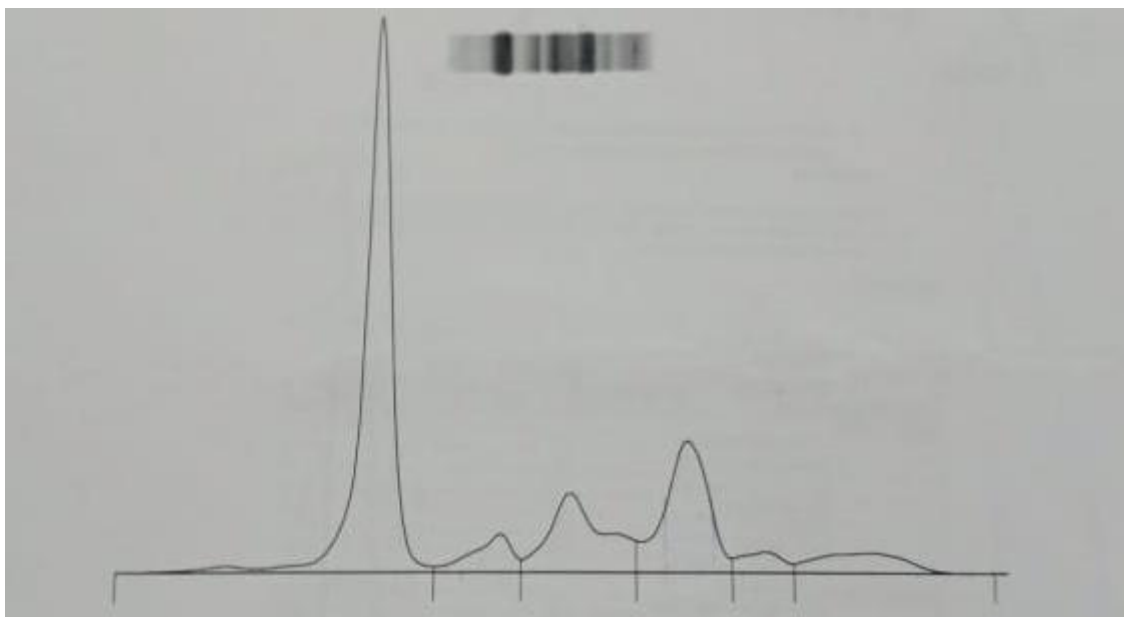


Figure 21: EPP montrant une hyperbeta1 globulinémie associée à une hypogammaglobulinémie (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

c) Immunofixation des protéines sériques et urinaires

La réalisation d'une immunofixation (IF) des protéines sériques (IFPS) et urinaires est indispensable. L'IF met en évidence une protéine monoclonale dans la majorité des cas qui peut correspondre à une Ig complète (surtout IgG et IgA) ou une chaîne légère.

Dans notre série l'immunofixation des protides a été réalisée chez tous nos patients confirmant la nature monoclonale de la protéine et son typage. Dans la moitié des cas, la protéine impliquée était IgG (47.22%) suivi de chaînes légères chez 27,78% et d'IgA (chez 25% des cas). Nous n'avons pas noté de cas de myélomes à IgM ou à IgD.

Il faut noter que notre série rejoint la série d'Elherrar.S et al (120) ou le MM à IgA est moins fréquent au profit du MM à chaînes légères. Le tableau suivant compare les résultats de l'IFS de notre étude avec les différentes séries.

Tableau 22: Répartition en fonction des différents isotypes de la protéine monoclonale.

Les auteurs	l'immunofixation des protides sériques et urinaires				
	IgG	IgA	CL	IgD	IgM
Kyle . RA et al (55)	59%	23%	1%	1%	0
Elherrar.S et al (120),	50%	17.6%	25%	–	–
Laanania.A et al (121),	65%	20%	15%	–	–
Duvaufferrier.D et al (99),	54.1%	33%	10%	2%	–
Bouatay (47)	61.8%	29.1%	12.5%	0	2%
Notre série	47.22%	25%	27.78%	–	–

La répartition des patients en fonction de type des chaînes légères dans notre série a montré une légère prédominance des chaînes légères de type Kappa chez 52.77% des cas, contre 47.23% des cas des chaînes légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature (55,100, 37).

Le tableau suivant montre une étude comparative de type de chaîne légère aux différentes séries.

Tableau 23: Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries

Auteurs	Kappa	Lambda
Kyle . RA et al (55)	60%	40%
Bouaouad.M (100)	80%	20%
A.Bouatay (37)	53%	47%
Notre série n=36	52.77%	47.23%

3. Bilan de retentissement :

a) La calcémie :

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et pour la surveillance du MM. Une hypercalcémie $>120\text{mg/l}$ est retrouvée dans 15 à 60% des cas. Elle est due à l'hyper résorption ostéoclastique (155). Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, $>150\text{mg/l}$, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM.

Dans notre étude, l'incidence de l'hypercalcémie était de 28%. Ce résultat rejoint les données de la littérature surtout l'étude tunisienne A.Bouatay (37) et RA.Kyle (55).

Le tableau suivant montre l'étude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries.

Tableau 24 : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries

Calcémie	<80	80-105	105-120	>120
kyle. RA et al (55)	1	69%	28%	2%
Benyaich .I KA(101)	–		46.6%	
M. Mourtalla KA (43)	50%		50%	
Notre série	0	63.63%	24.25%	12.12%

b) La fonction rénale :

L'insuffisance rénale est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas (86). La NCM ou tubulopathie myélomateuse est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome, observée chez 40% des patients à l'autopsie, et chez 80% des patients biopsiés pour IRA (135). Elle est liée à la précipitation intra- tubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale.

La fréquence de l'IR est déferrements appréciée par les auteurs allant de 19 % à 90.9% (117,133). Dans notre série, l'IR intéressait 30% des patients.

Tableau 25 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Les auteurs	Pourcentage de l'IR
Kyle (55)	54%
S. Manier, X. Leleu (117)	19%
Maraya (133)	90.9%
Benyaich .I KA (101)	58.1%
Ndomocrach A et al (134)	40.%
Notre série	30%

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 (136, 55).

Selon l'étude faite par Bouataya et al (37) 87% avaient une albuminémie <35 g/L contre 77.5% dans l'étude de Bouaouad.M (51). Dans notre série, 50 % des patients avaient une hypo-albuminémie.

d) β 2-microglobuline

La β 2-microglobuline est exprimée à la surface des plasmocytes malins au cours du myélome. Elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique puis éliminée par voie essentiellement rénale (121). Son taux sérique reflète la masse tumorale (plus la masse tumorale est importante, plus le taux de β 2-microglobuline sera élevé), mais il est influencé par l'existence d'une insuffisance rénale (à masse tumorale égale, le taux sérique de β 2microglobuline sera plus élevé chez un patient présentant une insuffisance rénale que chez un patient ayant une fonction rénale normale).

Dans notre série la β 2-microglobuline était supérieure à 5.5 chez 38.9% des patients. Nos résultats sont plus élevés que ceux rapportés dans la littérature (36, 137,139).

Tableau 26 : Etude comparative de Bêta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries

Auteurs	β2-microglobuline >5.5
Chkir .S (137)	20%
Bouatay .A(36)	28.6%
Chombart .B(139)	27.7%
Notre série n=36	38.9%

e) L'étude cytogénétique :

La cytogénétique conventionnelle, peu rentable en raison de la difficulté de générer des métaphases au sein d'un clone plasmocytaire myélomateux (les plasmocytes ayant un index de prolifération extrêmement faible), permet de détecter selon les cas une hyperdiploïdie, des gains, des pertes ou des translocations chromosomiques inhabituelles. Ces informations sont maintenant dépassées, et la

cytogénétique conventionnelle n'est plus pertinente dans l'évaluation initiale du MM. Son seul intérêt est de détecter des anomalies clonales qui pourraient témoigner d'un syndrome myélodysplasique secondaire ou d'en diagnostiquer l'évolution.

La cytogénétique moléculaire par hybridation fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization [FISH]) fournit d'importantes informations pronostiques. Elle permet d'identifier des anomalies chromosomiques chez 90 % des patients, contre seulement 30 % pour la cytogénétique conventionnelle. Les anomalies recherchées aujourd'hui en routine par FISH sont la del(17p) et la t(4;14) (156), puisqu'il a été montré que ces deux anomalies ont un impact pronostique défavorable indépendant.

L'International Myeloma Working Group (IMWG) recommande également la recherche d'un gain de 1q, car son absence contribue à identifier un sous-groupe de très bon pronostic (157). La recherche de la translocation t(14;16) n'est actuellement pas obligatoire. Avec l'avancée des connaissances, d'autres anomalies cytogénétiques feront très certainement partie de l'évaluation initiale dans l'avenir.

Les études en single nucleotide polymorphism (SNP) array (puces à SNP) permettent une vision globale du génome, chromosome par chromosome, et permettent de mieux définir les sous-groupes des patients à haut risque ou à risque standard. Ces techniques ont vocation à supplanter la FISH, sauf pour certaines anomalies trop télomériques qui ne peuvent être détectées que par la FISH, telles que la t(4;14). L'avenir appartient à l'usage combiné de techniques offrant une vision globale des anomalies génomiques des plasmocytes tumoraux (gains, pertes, mutations, délétions, etc.) et l'identification d'une « signature moléculaire » pour l'évaluation de la maladie résiduelle.

Les syndromes myélodysplasiques secondaires au MM sont rares (2 à 3 % des cas) et favorisés par l'usage prolongé des alkylants. La cytogénétique conventionnelle trouve ici toute sa place.

Dans notre contexte, 22 de nos patients ont bénéficié de la recherche de ces anomalies, dont la détection d'une délétion du chromosome 17 a été retrouvée chez 3 cas (de 117).

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 (136). Dans notre étude, un taux élevé a été retrouvé chez 16.66% de nos patients.

C. Radiologie:

1. Radiographies standard du squelette

Un bilan complet est nécessaire dès le diagnostic de myélome symptomatique. Il comprend : cliché de crâne face plus profil, rachis cervical dorsal et lombaire face + profil, grill costal, bassin de face et os longs (humérus et fémur seulement).

Près de 80 % des patients ont des lésions osseuses évidentes. Les lésions osseuses sont variables dont la plus évocatrice du MM sont les Lacunes à l'emporte-pièce. Ce sont des lacunes arrondies, à contours réguliers, plus petites, plus nettes, sans condensation périphérique ni réaction périostée. Ce classique caractère à l'emporte-pièce permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crâne (154). (Figure 22)

Les lésions ostéolytiques sont constatées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os. D'autres lésions osseuses peuvent exister: des images de décalcification, les facteurs et les tassements vertébraux (152).

Les lésions affectent principalement, les os à moelle productive (148, 149, 150,153) :

- le rachis dans 65 % des cas, atteignant essentiellement l'arc antérieur, respectant les pédicules et entraînant souvent des tassements,
- les côtes dans 45 % des cas. dans ce cas la corticale peut être soufflée, voire rompue, avec parfois un envahissement des parties molles sans réaction périostée,
- le crâne dans 40 % des cas (à l'emporte-pièce),
- les épaules dans 40 % des cas,
- le bassin dans 30 % des cas,
- et les os longs dans 25 % des cas entraînant des géodes multiples.

La détection de lésions au niveau des coudes, des genoux ou au niveau distal est exceptionnelle.

Les avantages du bilan radiographique standard sont le faible coût, la disponibilité et le dépistage des lésions corticales. Ses inconvénients sont le nombre élevé de faux négatifs (entre 30 et 70% en comparaison avec l'IRM), et l'interprétation des déminéralisations diffuses.

Dans notre série les lésions radiologiques étaient dominées par les lésions ostéolytiques présentes chez 83.33% des cas, de siège surtout axial, rejoignant ainsi les données de la littérature.



Figure 22: Radiographie du crâne de profil montrant une lésion lytique à berge irrégulière occipitale étendue aux parties molles+ des lacunes + déminéralisation diffuse (Image du service d'hématologie de l'HMMI)

2. Scanner low dose corps entier :

Le scanner permet la détection de petites lésions ostéolytiques dans le myélome, qui ne sont pas vues sur les radiographies standard. L'imagerie par scanner est plus rapide que la radiologie conventionnelle et permet une excellente reconstruction en trois dimensions des images. De plus, le scanner peut, de manière précise, montrer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaires, et permet de faire des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions. Les avantages du scanner par rapport à la radiologie conventionnelle sont les suivants : rapidité de l'examen par rapport aux radiographies standard, évaluation rapide en une seule fois de plusieurs lésions sans avoir à repositionner le patient, surtout s'il est douloureux; la sensibilité du scanner est supérieure à celle de la radiologie et cet examen révèle plus de lésions notamment dans des territoires mal visualisés par la radiologie standard comme les épaules, les côtes, ou le sternum ; cet examen est également plus efficace pour estimer un risque fracturaire ou d'instabilité, et peut mettre en évidence des lésions extra-médullaires; le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Un des points négatifs du scanner est la dose de rayonnements délivrés au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle. (150)

3. IRM :

Cet examen est devenu très important dans l'évaluation des lésions du myélome. Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie conventionnelle sont une plus grande sensibilité, une imagerie extrêmement précise du squelette axial, une discrimination entre une moelle normale et une moelle envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou de compression

neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires, la visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque, et également une importante valeur ajoutée sur l'évaluation de la réponse thérapeutique même si les lésions peuvent persister longtemps chez un malade en excellente réponse thérapeutique. La valeur pronostique de l'IRM a, en effet, été évaluée dans plusieurs études. Le nombre de lésions lytiques est un facteur pronostique important, de même que l'aspect radiologique en IRM avec un aspect d'infiltration diffuse qui est de plus mauvais pronostic qu'une infiltration plus focale. (150)

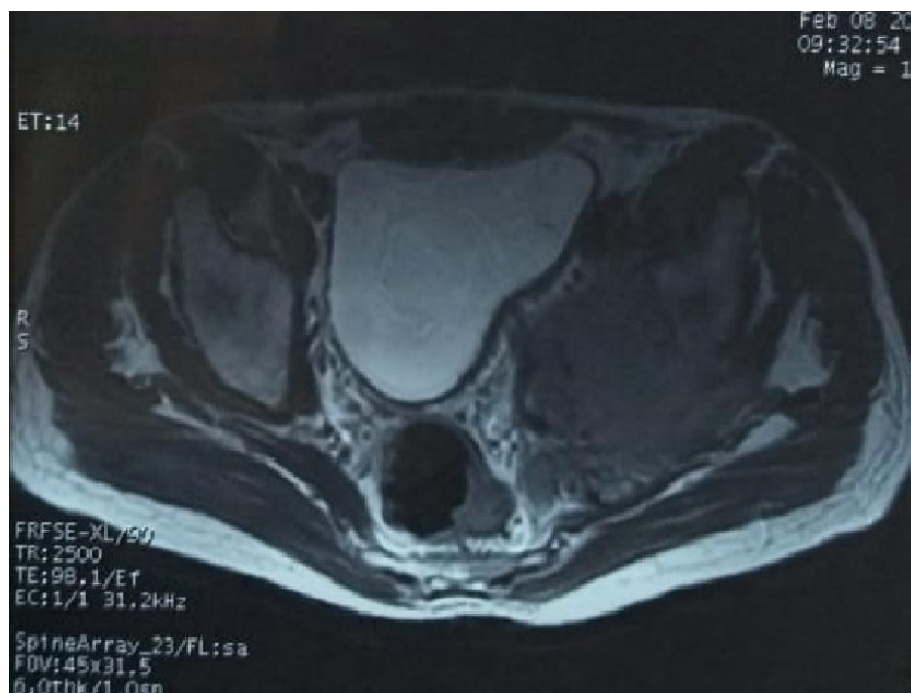


Figure 23: IRM du bassin, coupe axiale, grosse masse tissulaire englobant ilium
(Image du service d'hématologie de l'HMMI)

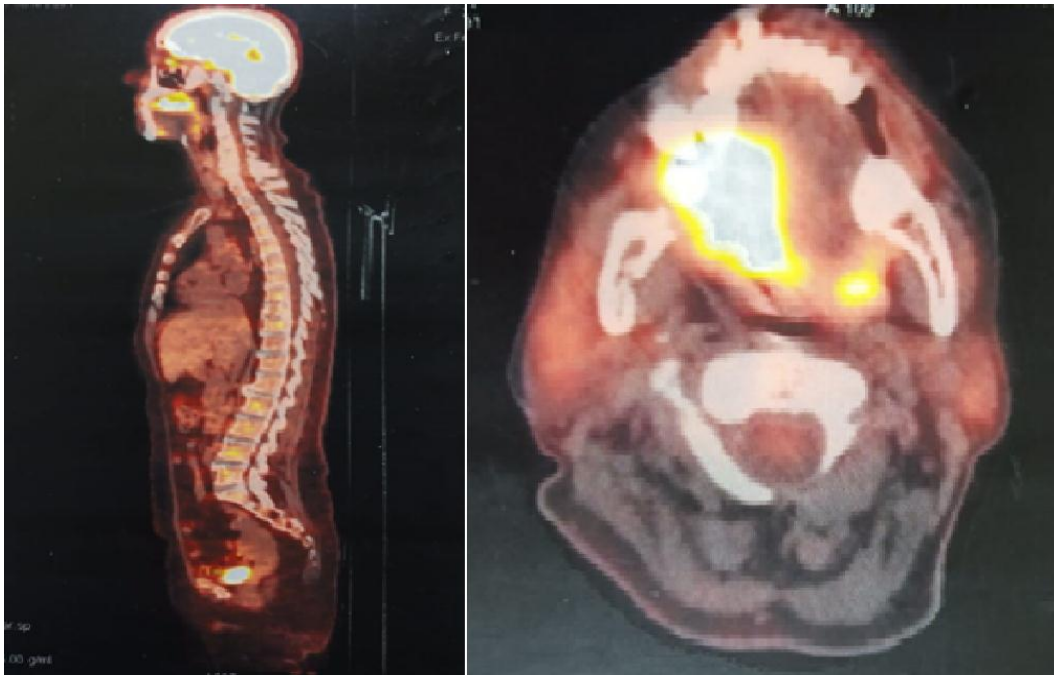


Figure 24 : IRM du rachis, coupe sagittale montrant des lésions myélomateuses étagées avec lésions à risque au niveau D8 et D10 avec épидурite. (Image du service d'hématologie de l'HMML)

4. Imagerie par TEP

L'imagerie par TEP dans le myélome n'est pas un standard. Néanmoins, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que cette technique va prendre une importance considérable dans les années à venir. Plusieurs groupes ont, en effet, montré que la TEP pourrait être supérieure en sensibilité par rapport à l'IRM (150). Un groupe italien a montré que le nombre de lésions mises en évidence au moment du diagnostic est un facteur pronostique important. La TEP permet aussi une évaluation de la réponse thérapeutique. Le même groupe italien a montré que la négativité du signal en TEP permettait de prédire une survie sans progression et une survie globale meilleure pour les patients qui étaient en excellente réponse. La TEP pourrait aussi mesurer de manière beaucoup plus fine la qualité de la réponse.

En effet, chez les malades en rémission complète biochimique, le TEP-scan permet de discriminer une double population des patients : les malades qui restent positifs en TEP malgré un bilan biochimique négatif, ont un devenir clinique moins bon que ceux ayant à la fois une biochimie et une TEP négatives en fin de traitement.



**Figure 25 : Pet scan montrant une hypercaptation de l'hémi maxillaire avec lyse du palais et de la paroi inférieure du sinus maxillaire
(Image du service d'hématologie de l'HMMI)**

III. Critères diagnostiques :

Etablis par l'International Myeloma Working Group (IMWG), ils ont été actualisés en 2014. Ces 2 critères doivent être remplis :

- 1) Plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq 10\%$; ou Plasmocytome osseux ou extra-médullaire confirmé par biopsie.
- 2) Au moins un ou plusieurs de ces événements qui définissent le Myélome :
 - Une preuve qui indique une atteinte d'organe spécifique au MM (CRAB) :
 - Hypercalcémie : Calcémie supérieure à 110mg/L (ou > 2.75 mmol/L) ; ou une calcémie supérieure de 10mg/L au-dessus de la limite normale supérieure.
 - Insuffisance rénale : Clearance de la créatinine < 40 mL/min ; ou Créatininémie > 20 mg/L ($> 177\mu$ mol/L).
 - Anémie : Hémoglobine < 10 g/dL ; ou hémoglobine inférieure de 2g/dL en dessous de la limite normale inférieure.
 - Lésions osseuses : 1 ou plusieurs lésions ostéolytiques sur radiographie standard, TDM ou TEP-DFG.
 - Une plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq 60\%$.
 - Le Ratio des chaînes légères libres (FLC Ratio) ≥ 100 .
 - Plus d'une lésion focale sur l'IRM (dont la taille > 5 mm).

L'IMWG a également établi des critères pour les états pré-cancéreux liés au Myélome Multiple.

IV. Classification pronostique :

Le MM est une maladie dite « hétérogène », certains malades vivent plus de dix ans alors que d'autres patients décèdent rapidement, en un ou deux ans. Différentes caractéristiques liées au patient, à la maladie et au traitement ont été identifiées pour nous aider à prédire l'évolution de la maladie.

A. La classification de Durie-Salmon (DS)

Cette classification a été développée dans les années 70 afin d'estimer la masse tumorale (125). Celle-ci était corrélée avec les critères cliniques, les caractéristiques biologiques et radiologiques, incluant le taux d'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie, le taux de protéine monoclonale sérique et urinaire, le nombre de lésions osseuses.

Les patients étaient classés en stade I, II ou III, en fonction du degré d'atteinte des éléments précédemment cités. D'autre part, ils étaient sous classés en stade A ou B en fonction de la créatininémie (inférieure ou supérieure à 20 mg/L).

Tableau 27 : Classification de Durie et Salmon (d'après (125))

Stade	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}/m^2$)
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	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6 à 1,2 (intermédiaire)
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/24hrs	> 1,2 (élevée)
Sous classification : A : fonction rénale normale : créatinine < 20mg/L B : fonction rénale pathologique : créatinine $\geq$ 20mg/L		

B. L'ISS ou International Staging System

La classification DS, restée très longtemps le standard pour la stratification pronostique, repose malheureusement sur des critères observateurs-dépendants tels que le nombre de lésions osseuses.

Dans un souci d'améliorer l'objectivité de la classification pronostique, un nouvel indice pronostique international a été établi : le modèle pronostique ISS. Il intègre deux paramètres biologiques: l'albuminémie et la mesure du taux de $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2m$). La $\beta 2m$ est un test biologique facile et reproductible. Il a été rapidement décrit comme un important facteur pronostique depuis son introduction, il y a plus de 25 ans (126). En effet, la $\beta 2m$ est exprimée à la surface des plasmocytes malins et elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle est, ainsi, le reflet indirect de la masse tumorale. L'ISS ou International Staging System a été établi, plus récemment, en se basant sur le recueil de données cliniques et biologiques de 10750 patients avec un nouveau diagnostic de MM au sein de 17 centres à travers le monde (127). L'ISS sépare les patients en 3 groupes à risque, avec des médianes de survie significativement différentes.

Tableau 28 : Stadification ISS (d'après (127))

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

L'ISS a de nombreux avantages dont celui d'être plus reproductible que la classification DS et ainsi, plus facilement utilisable dans les essais cliniques. Il a cependant quelques inconvénients. Le groupe III est un groupe hétérogène de patients avec une β_2m augmentée, pouvant être secondaire aussi bien à la masse tumorale, qu'à une insuffisance rénale. En effet, la β_2m étant d'élimination essentiellement rénale, à masse tumorale égale, son taux sérique sera plus élevé chez un patient insuffisant rénal. Par ailleurs, ce score n'intègre pas l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques dont le rôle est majeur (128).

Tableau 29: Comparaison des stades d'ISS entre les différentes séries

Séries	Stade ISS		
	1	2	3
Notre série	10 (27.78%)	12(33.33%)	14 (38.89%)
S.Tardy (129)	31 (51,7%)	17 (28,3%)	9 (15%)
N.Charqui (130)	7(5%)	8 (13%)	114(82%)

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

Cette classification combine les éléments liés à la charge tumorale (ISS) et le profil de biologie moléculaire (Anomalies du caryotype et l'élévation des Lactates Déshydrogénase LDH), pour créer un indice pronostique uniciste utile pour la prise en charge thérapeutique.

Tableau 30 : Classification R-ISS du Myélome Multiple (2015)

Stades	Critères	Fréquence (% des patients)	Taux de survie à 5 ans(%)
I	– ISS Stade I. – Pas d'anomalie cytogénétique à haut risque. – LDH normaux.	28	82
II	Ni Stade I ni Stade III	62	62
III	– ISS Stade III. – Anomalie cytogénétique à haut risque [t(4 ;14), t(14 ;16) ou del(17p)] Ou LDH élevés.	10	40

V. Les modalités thérapeutiques :

A. Progrès observés dans le traitement du MM depuis 20 ans

Une amélioration significative de la survie a été observée ces dernières années chez les patients de moins de 65 ans. Cette avancée avait été attribuée en partie au bénéfice apportée par l'intensification-autogreffe (ITS-ATG) de cellules souches hématopoïétiques (CSP) réalisée depuis le début des années 90 (60).

Au début des années 2000, l'apparition des immunomodulateurs (thalidomide et légalidomide) et des inhibiteurs du protéasome (bortézomib) utilisés en première ligne ou en rechute, a permis d'améliorer la survie des patients, qu'ils soient éligibles ou non à la greffe (61).

C'est avant tout grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie, que ces différents traitements ont pu être mis en place.

1. L'intensification – autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Afin de dépasser la résistance aux produits de chimiothérapie dans le MM, le concept d'intensité de dose a été exploité. La toxicité non hématologique du melphalan étant modérée, de fortes doses de melphalan par voie intraveineuse ont été réalisées afin d'augmenter le taux de destruction de cellules tumorales. Cependant, ce traitement induit une myélosuppression sévère et prolongée. La réinjection de cellules souches périphériques (CSP) autologues, après un tel traitement, prélevées avant les fortes doses de melphalan, a permis une nette diminution des décès et des complications associées à cette chimiothérapie à haute dose (62). Lors de la réinjection des CSP, leur cheminement jusqu'à la moelle (« homing ») est encore mal connu. Il existe cependant des liens mis en évidence entre certains récepteurs des cellules souches et des cellules stromales. (Figure 26)

L'Autogreffe de CSP n'a pas d'effet antitumoral en tant que tel ; il s'agit simplement d'un traitement de support, en restaurant une réserve hématopoïétique, après une chimiothérapie à forte dose.

Nous le verrons plus tard, l'ITS-ATG a gagné sa place de traitement de première ligne pour les patients éligibles (< 65 ans et faibles comorbidités) suite à différentes études, ayant prouvé sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles.

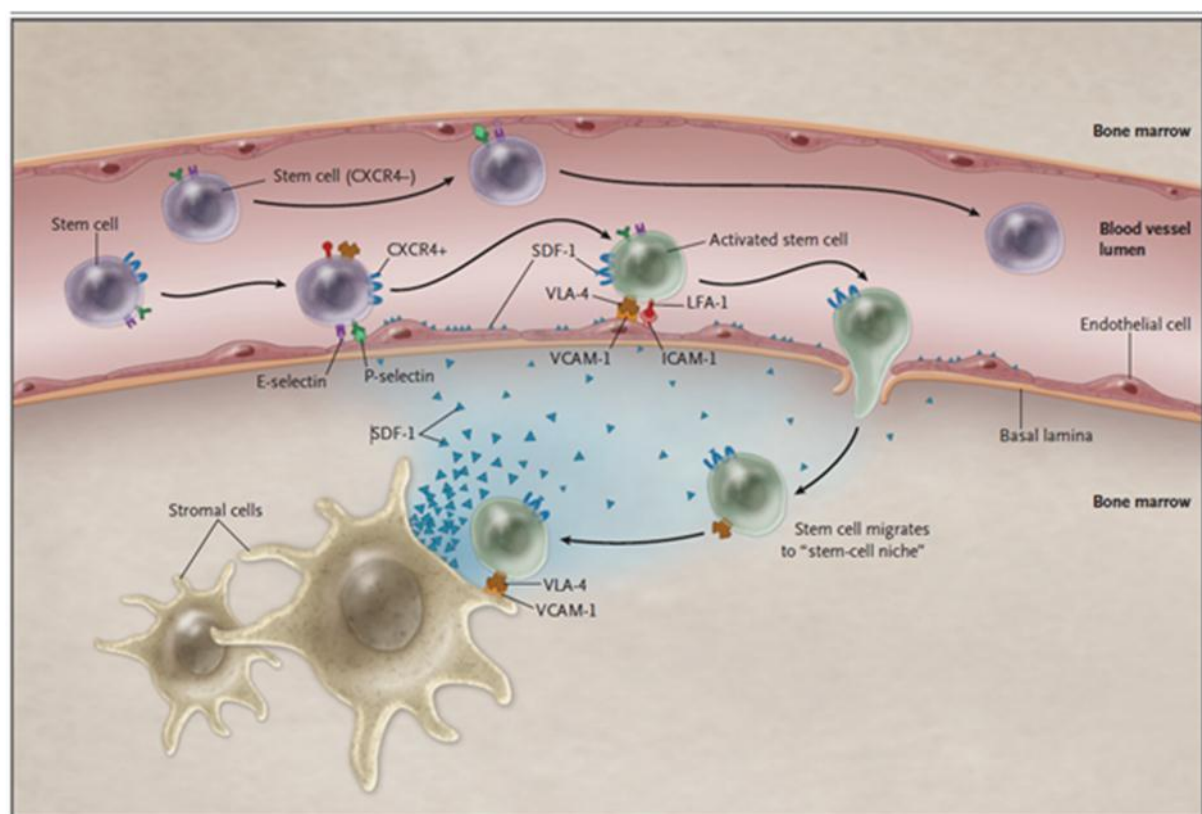


Figure 26 : Cheminement des cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la moelle (d'après (63)) Les cellules souches hématopoïétiques expriment le récepteur CXCR4, tandis que les cellules stromales médullaires expriment le SDF-1. Après réinjection des CSH à un individu, SDF-1 active les cellules souches CXCR4 positives, stimulant l'adhésion aux cellules endothéliales grâce à l'interaction entre les molécules 1 d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) et les antigènes 1 associés à une fonction leucocytaire (LFA-1) et entre les antigènes 4 retard (VLA-4) et les molécules 1 d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1). Ces CSH peuvent alors migrer dans le stroma médullaire et adhérer aux cellules stromales.

2. Les principaux agents utilisés pour traiter le myélome :

L'émergence des traitements immunomodulateurs et du bortezomib a totalement changé la prise en charge du MM. Initialement testés sur des patients en rechute, ces nouveaux agents ont rapidement trouvé leur place comme traitement de première ligne.

a) Immunomodulateurs : (Imid)

i. Le thalidomide

Initialement commercialisé dans les années 1950 comme traitement sédatif-hypnotique et comme antiémétique chez la femme enceinte, le thalidomide avait été retiré du marché, en 1962, suite à des effets tératogènes importants. Le rôle de l'angiogenèse dans la physiopathologie du MM et la mise en évidence des propriétés anti-angiogéniques du thalidomide ont conduit à la réalisation d'essais cliniques avec ce médicament dans le traitement du MM (64). Le mécanisme d'action à l'origine des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques, est notamment lié à l'inhibition de la production de la TNF α (Tumor necrosis factor alpha), la stimulation des lymphocytes T et l'induction des sécrétions d'IFN γ (Interferon gamma) et d'IL -2 (Interleukine 2) (65). (Figure 27)

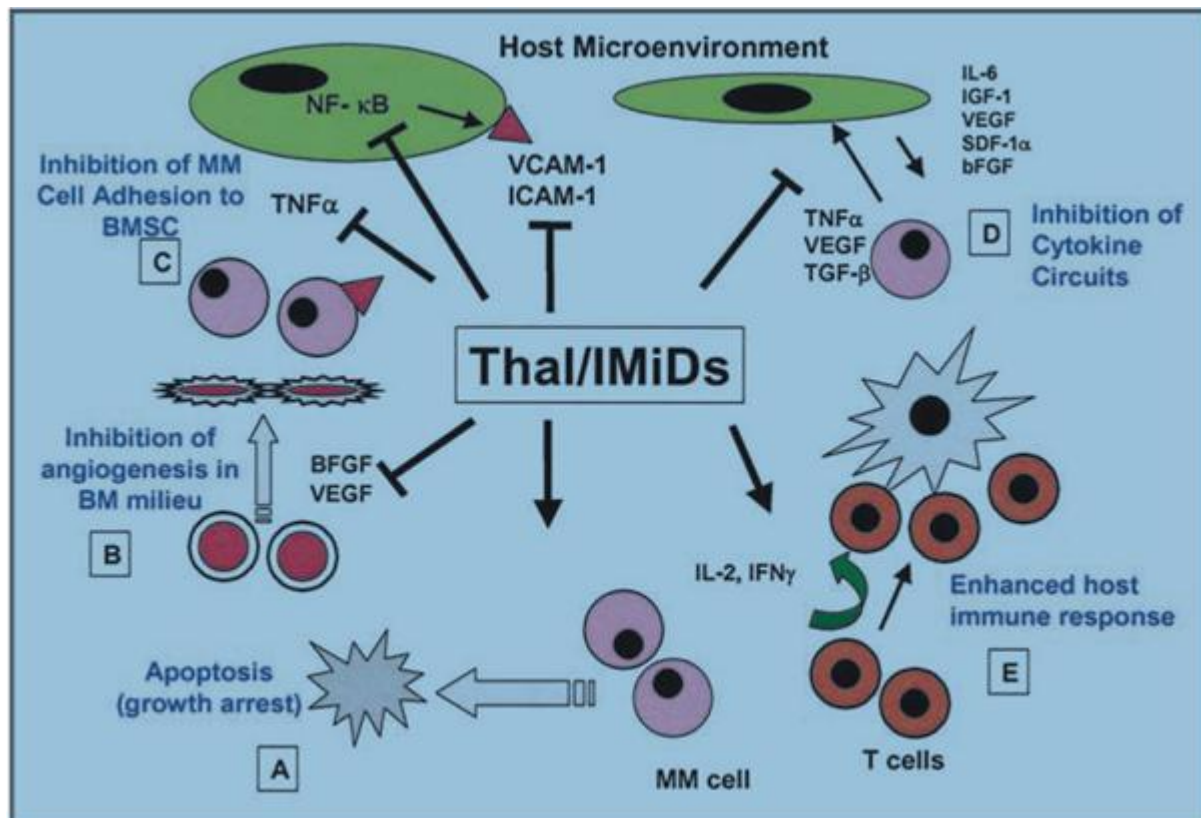


Figure 27: Mécanismes d'action du thalidomide et autres imids sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement (d'après (66))

⊥ : inhibition; → : stimulation; BFGF : basic fibroblast growth factor; VEGF : vascular endothelial growth factor; IL-2 : interleukin-2; IL-6 : interleukin-6; IFN α : interferon alpha; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule 1; TNF α : tumor necrosis factor alpha.

En 1999, Singhal et al ont été les premiers à rapporter l'efficacité du thalidomide en monothérapie, chez des patients porteurs de MM en rechute (67). Les résultats de cette étude ont été confirmés par un grand nombre d'essais de phase II, testant le thalidomide en monothérapie. Une méta analyse reprenant 42 études et 1629 patients a confirmé cette tendance 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 (68).

Du fait de ses propriétés sédatives, le thalidomide est susceptible d'induire somnolence et vertiges. Il est donc recommandé de l'administrer le soir. Les autres effets indésirables majeurs du thalidomide sont la constipation mais surtout les neuropathies périphériques liées à la toxicité cumulative, qui peuvent justifier une interruption du traitement. Toutes les études utilisant le thalidomide font état de ces effets.

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

ii. Le Lénalidomide

Le lénalidomide ou REVLIMID® est un analogue structural du thalidomide avec un mode d'action comparable mais une efficacité in vitro qui semble plus importante, en particulier concernant l'effet inhibiteur du TNF alpha, ainsi qu'une meilleure tolérance (69).

La première étude à avoir montré l'efficacité du lénalidomide dans la prise en charge du MM est une étude de phase I d'escalade de dose, chez des patients en rechute ou réfractaire. La dose maximale tolérée retenue a été de 25 mg/jour avec une diminution d'au moins 25% du pic monoclonal observée chez 74% des patients (70).

Dans cette étude d'escalade de doses, le profil de toxicité semblait très différent du thalidomide. La constipation, la somnolence, la fatigue et les neuropathies périphériques, fréquemment observées avec le thalidomide, l'étaient très rarement avec le lénalidomide. En revanche, la toxicité médullaire était fréquemment décrite, avec surtout la survenue de neutropénie, particulièrement après 28 jours de traitement. Cependant, en diminuant les doses et en utilisant des facteurs de croissance si besoin, le pourcentage de patients ayant dû arrêter le lénalidomide était très faible.

Cependant, l'augmentation du risque d'évènements thromboemboliques (ETE) est un effet secondaire commun aux deux IMiDs. Si leur utilisation en monothérapie est peu thrombogène, leur association avec la dexaméthasone augmente significativement ce risque, justifiant l'utilisation d'une prophylaxie (71). (Tableau 31)

L'utilisation du lénalidomide doit par ailleurs être prudente chez les patients présentant une insuffisance rénale. 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, son utilisation est possible si l'atteinte rénale est modérée en ajustant les doses (72).

Tableau 31 : Modèle de gestion du risque thromboembolique pour les patients traités par thalidomide ou lénalidomide (d'après (71))

Facteurs de risque (FDR)	Prévention thromboembolique	
FDR individuels 1. Obésité 2. ATCD personnels d'ETE 3. Cathéter veineux central ou pacemaker 4. Maladies associées (cardiaque, rénale, diabète, infection, immobilisation...) 5. Chirurgie récente 6. Médicaments (EPO) 7. Maladies de la coagulation	Si ≤ 1 FDR présent : aspirine une fois par jour	Si ≥ 2 FDR présents : héparine de bas poids moléculaire (exemple : enoxaparine 40mg)
FDR liés au MM (hyperviscosité)		
FDR liés au traitement du MM 1. Dexaméthasone à forte dose 2. Doxorubicine 3. Chimiothérapie multiple	Si ≥ 2 FDR présents : héparine de bas poids moléculaire (exemple : enoxaparine 40mg)	

iii. Pomalidomide :

Le pomalidomide est l'IMiD le plus récemment développé, après la thalidomide et le lénalidomide (Revlimid®). Le pomalidomide est un analogue de la thalidomide synthétisé dans le but d'améliorer son efficacité tout en limitant sa toxicité. Le pomalidomide partage des mécanismes d'action avec les autres IMiD : effet antitumoral direct, interaction avec le microenvironnement médullaire, et l'effet de classe qui est une action immunomodulatrice. L'action du pomalidomide est fortement synergique avec la dexaméthasone.

Le pomalidomide reste efficace dans les cellules résistantes à la thalidomide et au lénalidomide (162), ce qui montre que les mécanismes d'action connus à ce jour

du pomalidomide sont certainement différents dans le contexte de la résistance au lénalidomide. Des études sont en cours pour clarifier ces mécanismes d'action.

La dose habituelle initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. Les effets indésirables hématologiques, et notamment la myélo-suppression, sont les principaux effets indésirables attendus avec le pomalidomide. La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent : des neutropénies de grade 3-4 ont été décrites chez près de 65 % des patients, principalement lors des premiers cycles de traitement et habituellement courtes. (163). La neutropénie fébrile est relativement rare, décrite chez moins de 10 % des patients. Une anémie de grade 3-4 survient chez près de 26 % des patients et une thrombopénie de grade 3-4 chez 32 % des patients.

b) Inhibiteurs du protéasome

Les inhibiteurs de protéasomes conduisent à :

- Une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation,
- Une inhibition du facteur transcription TNF- β
- Un arrêt du cycle cellulaire
- Puis à l'apoptose des cellules myélomateuses.

i. Le bortezomib :

Le bortezomib ou VELCADE® est le premier agent de la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs du protéasome. Cette petite molécule inhibe ce complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment celles ayant un rôle dans le cycle cellulaire, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. Le bortezomib a une

action réversible sélective bloquant précisément un seul des sites catalytiques du protéasome (65).

Son activité sur les cellules du myélome a été démontrée sur des modèles animaux. Les études de phase I ont permis de définir la tolérance et un rythme d'administration efficace (73). Elles ont rapidement conduit au développement du bortezomib en rechute, et ensuite en première ligne dans le MM.

Grâce à différents essais, le profil de toxicité du bortezomib est défini avec précision. Les symptômes gastro-intestinaux sont les plus fréquents, ils sont souvent modérés. Le bortezomib induit des thrombopénies dans 50% des cas, mais sont rapidement réversibles. Il n'augmente pas le risque thromboembolique. Par contre, des neuropathies périphériques sont observées dans 30 à 40% des cas, de grade 3 chez 10 à 15% des patients (74,75). Ces divers symptômes sont souvent réversibles dans 2 cas sur 3 après réduction des doses ou arrêt du traitement.

Enfin, plusieurs études ont démontré la possibilité d'utilisation du bortezomib chez les patients insuffisants rénaux, incluant les patients dialysés (76).

ii. Le carfilzomib :

Le Kyprolis a obtenu une AMM centralisée pour l'Europe le 19 novembre 2015. Il est administré par voie intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28). Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement. Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) . C'est une nouvelle option de traitement sécurisé et efficace pour les patients atteints de MM récidivant et réfractaire au bortezomib et à la thalidomide ou la lénalidomide. Les effets indésirables majeurs sont ; thrombopénie, anémie et des troubles digestifs.

c) Nouvelles molécules : les anticorps monoclonaux

i. Daratumumab : (164)

Le daratumumab est le premier anticorps monoclonal mis sur le marché, qui cible une protéine située à la surface des cellules cancéreuses appelé CD-38. C'est l'un des premiers médicaments qui a la capacité d'éliminer directement les cellules de myélome et en même temps de stimuler la réponse du système immunitaire contre la tumeur. Cet effet immédiat explique la régression rapide de la tumeur, alors que l'action immunitaire permet des réponses prolongées au traitement.

Le daratumumab active les mécanismes de défense immunitaire par de multiples mécanismes d'action tels que :

- la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Anticorps (ADCC),
- la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps(ADCP)
- et enfin l'apoptose et la modulation de l'activité enzymatique CD38.

Le daratumumab a un bon profil de tolérance avec comme principaux effets secondaires : des cytopénies et des infections.

ii. Elotuzumab :

Elotuzumab possède deux mécanismes d'action complémentaires. Tout d'abord en se fixant directement sur les cellules du myélome multiple qui surexpriment SLAMF7 et en induisant un mécanisme de cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC). Cette interaction diminue également l'adhésion des cellules myélomateuses aux cellules stromales de la moelle osseuse, favorisant ainsi leur apoptose.

La molécule d'Elotuzumab a obtenu son AMM pour l'Europe en janvier 2016. L'Elotuzumab est indiqué en « association au Lénalidomide et à la Dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un des 3 traitements de première ligne. » (165)

L'addition d'Empliciti® au protocole Lénalidomide/Dexaméthasone (RD) a montré une amélioration du taux de réponse, aussi bien complète que partielle, par rapport au protocole RD seul (78,5% de réponse versus 65,5% pour le protocole RD). Le traitement par Elotuzumab semble bien supporté par les malades et permet de préserver une bonne qualité de vie.

Les principaux effets indésirables relevés par la FDA sont de la fatigue, des diarrhées ou de la constipation, des neuropathies périphériques, des infections respiratoires (rhinopharyngite, pneumonie), une baisse de l'appétit et de la fièvre. (166)

B. Traitement du sujet jeune

1. Qu'est-ce qu'un patient jeune ?

La définition du patient jeune dans le cadre du MM n'est pas précise, bien que cette notion soit importante dans le choix du traitement qui diffère selon la catégorie d'âge. La plupart des études de phase III sur l'intensification-autogreffe ont fixé une limite d'âge de 65 ans pour l'inclusion des patients (77,78). Les sujets jeunes atteints de MM sont donc souvent définis par un âge de 65 ans maximum. Cependant, cette limite arbitraire ne doit pas exclure systématiquement les patients plus âgés du traitement intensif, surtout s'ils gardent un excellent état général (1).

2. Traitement de première ligne

a) *Traitement d'induction*

L'objectif du traitement d'induction est de diminuer la masse tumorale et d'améliorer le taux de réponse complète (RC) et de très bonne réponse partielle (TBRP) après autogreffe. Avant l'arrivée des nouvelles thérapies, le traitement standard d'induction reposait sur l'association Vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone (VAD). Cette combinaison était préférée aux associations melphalan – prednisone car elle permettait une meilleure qualité de la collection des cellules souches. Cependant, les taux de RC et de TBRP après trois ou quatre cycles étaient médiocres (< 10% de RC et < 20% de TBRP + RC) (91).

Avec l'arrivée des nouvelles molécules, toutes les études ayant comparées VAD à des traitements d'induction utilisant le thalidomide ou le bortezomib ont montré une supériorité des nouveaux agents.

Les chimiothérapies d'induction recommandées sont des schémas à trois molécules à base de bortézomib, avec soit un IMiD : VTd (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) ou VRd (bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone), soit un alkylant : VCd ou CyBorD (bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone), soit une anthracycline : PAD (bortézomib, doxorubicine et dexaméthasone). VTd et VRd sont actuellement considérés comme les plus efficaces des protocoles à trois molécules. Des essais avec l'ixazomib (IRd, ITd, etc.) et avec le carfilzomib (KRd, KTd, etc.) sont en cours.

Le bénéfice de l'autogreffe est d'autant plus important que la réponse obtenue avant autogreffe est profonde. L'efficacité du traitement d'induction n'est donc pas à négliger ; cependant de nombreuses études ont montré que quel que soit le résultat de l'induction, l'intensification restait le meilleur moyen de réduire la maladie avant de commencer la phase postgreffe, considérée comme la plus importante. Le nombre

de cures d'induction doit être limité (généralement trois ou quatre cures), car au-delà le bénéfice se réduit (il n'y a presque plus d'amélioration de la profondeur de la réponse au-delà du 6e cycle), et afin de ne pas entraîner d'excès de toxicité pouvant compromettre la réalisation de l'autogreffe. (114)

Les schémas d'induction de notre série ont tous inclus au moins un nouvel agent pour la chimiothérapie d'induction. En incluant toutes les séries, on retrouve que le taux moyen de RC+TBRP avant l'ASCT est de 52.7% (Extrêmes : 36,5% – 72%), ce qui signifie que plus de la moitié des patients ont eu de bons résultats avant l'intensification.

Dans notre série, après le traitement d'induction et juste avant l'ITS-ATG, le taux de réponse globale (ORR = RC + TBRP + RP) était de 100% dont 66,67% de très bonne réponse partielle (TBRP) ou de réponse complète (RC). Notre série est légèrement supérieure à la moyenne retrouvée dans la littérature récente.

b) Intensification – autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Cette stratégie est considérée comme le gold standard du traitement de première ligne pour le MM chez les patients de moins de 65 ans. Elle a montré sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles dans deux grandes études randomisées en terme de survie globale et de survie sans événement (77,78). L'IFM (Intergroupe francophone du myélome) (77) et le groupe britannique MRC (medical research council) (78) ont montré respectivement une augmentation de la survie globale de 57 versus 42 mois et de 54 versus 42 mois par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, mais également une augmentation de la survie sans progression de 28 versus 18 mois et 32 versus 20 mois.

Une méta analyse, incluant 2411 patients, a conclu à une amélioration significative de la survie sans progression et de la qualité de la réponse après ITS-ATG comparativement aux chimiothérapies conventionnelles, mais à l'absence d'impact significatif sur la survie globale (79).

Globalement, l'ITS-ATG permettrait d'obtenir une réponse de qualité (réponse complète ou très bonne réponse partielle) dans 50% des cas, une survie sans progression d'environ 36 mois et une survie globale de 5 à 6 ans (80).

i. La procédure d'intensification-autogreffe :

➤ **Le conditionnement**

La chimiothérapie standard actuellement recommandée est le Melphalan à la dose de 200 mg/m² en intra veineux. Ce conditionnement a montré sa supériorité en terme de tolérance (hématologique et muqueuse) et de survie sans progression par rapport à l'association Melphalan à la dose de 140 mg/m² + irradiation corporelle totale (83). Il a aussi prouvé sa supériorité par rapport au Melphalan à la dose de 100 mg/m² (84).

Récemment, une étude de phase II, menée par l'IFM, aurait suggéré une supériorité de l'association bortezomib (1 mg/m² X 4) + Melphalan 200 mg/m² par rapport au Melphalan seul en terme de qualité de réponse (85). D'autres études prospectives randomisées seront nécessaires pour confirmer ou infirmer ce résultat. Les perspectives pour améliorer l'efficacité du conditionnement de référence avec l'apport de nouvelles combinaisons restent ouvertes.

➤ **Le recueil de cellules souches hématopoïétiques**

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), prélevées à partir du sang périphérique, sont préférées à la moelle osseuse pour plusieurs raisons : une plus grande facilité du recueil, une sortie d'aplasie plus rapide après l'autogreffe et une probable diminution du risque de contamination par des cellules myélomateuses (86).

Les cellules souches périphériques (CSP) sont collectées pendant ou après le traitement d'induction par technique d'aphérèse. La mobilisation des CSP est réalisée soit par facteurs de croissance seuls (G-CSF : granulocyte colony stimulating factors), en « steady state », à la posologie de 10 microgrammes/kg/jour, soit après administration de cyclophosphamide + G-CSF à la dose de 5 microgrammes/kg/jour. Cette dernière est plus efficace mais engendre une toxicité médullaire transitoire. Le

but est d'augmenter les cellules CD34 positives circulantes qui correspondent aux cellules souches hématopoïétiques. Le nombre minimal de cellules CD34+ pour une greffe dans de bonnes conditions est de 2.10^6 CD34/kg de poids du receveur (8). Mais plusieurs études ont montré qu'une réinjection de plus de 3.10^6 CD34/kg de poids du receveur était associée à de meilleurs résultats, avec une sortie d'aplasie plus rapide et une incidence moins importante d'infections ou d'accidents hémorragiques (47,48). Ces données ont été utilisées pour recommander en pratique une dose minimale de CD34+ de 2.10^6 /kg et une dose optimale de 4 à 6.10^6 /kg de poids du receveur pour une autogreffe.

L'IMWG recommande de collecter 4.10^6 CD34/kg et si possible un taux de 8.10^6 CD34/kg. Ces objectifs permettraient à la plupart des patients de bénéficier d'au moins deux autogreffes avec un taux optimal de CD34 au cours de leur prise en charge (89). Les patients multi-traités s'exposent au risque de difficultés de recueil de CSH. Ce problème existe également chez les patients de plus de 60 ans, lors d'exposition au Melphalan, de durée prolongée d'évolution du MM ou encore en cas de radiothérapie centrée sur des zones à fort potentiel hématopoïétique. Ces données expliquent la stratégie consistant à prélever un maximum de CSH dès la première ligne. Le plérixaflo, nouvel agent mobilisateur de CSH, peut être une alternative pour les prélèvements difficiles, en association avec le G-CSF (90).

ii. Réponse après l'ASCT:

Evaluer la réponse après l'ASCT représente un moment important dans la procédure, c'est un moyen véridique de son efficacité. La comparaison la plus simple à faire est celle d'évaluer le nombre total des bons répondeurs au traitement avant l'ASCT (c'est-à-dire après la chimiothérapie d'induction) et après la CHD suivie de l'ASCT. Certains auteurs ont même pu comparer la réponse globale après l'ASCT avec des séries sous chimiothérapie conventionnelle uniquement réalisées auparavant.

Seuls Kayal et al. ont comparé leur réponse globale après l'ASCT de la même manière que nous l'avons fait dans notre série. Ils ont trouvé :

Dans le tableau 32, on retrouve les profils de réponse globale (lorsqu'ils ont été mentionnés) de chaque série de cas examinée, indiquant le taux de RC+TBRP avant et après l'ASCT.

Tableau 32 : Profils de la réponse au traitement avant et après l'ASCT des séries de cas récentes et notre série de cas.

Séries	RC+TBRP avant l'ITS-ATG	RC+TBRP après l'ITS-ATG	L'augmentation produite
Messebour (132)	50%	84%	34%
Tardy(129)	35%	76.7%	41.7%
kulkarni(172)	56%	83,8%	27.8%
Kayal (171)	36,5%	82.3%	45,8%
Bekadja (173)	72%	91%	19%
Notre série (n=36)	66.67%	84,85%	18,18%

Après la CHD suivie de l'ASCT, le taux de CR+VGPR a augmenté dans toutes les séries examinées en comparaison à celui d'avant l'ASCT, cette augmentation se situait entre 19% et 45,8% avec une moyenne à 31%. L'ASCT a permis aux séries qui ont eu un bas nombre de bons répondeurs après l'induction, d'atteindre après l'ASCT un taux élevé comparable aux restes des séries, variant entre 76.7% et 91%, et un taux moyen à 83.8%.

Ces chiffres démontrent que La CHD suivie de l'ASCT garde tout son intérêt et son efficacité dans le traitement du Myélome Multiple ; car il a été démontré qu'une

bonne réponse après l'autogreffe (et surtout une rémission complète CR) est associée à une meilleure survie au long cours. (97, 90)

c) Traitement de consolidation

Le concept de consolidation, après intensification-autogreffe, est apparu avec le principe de double autogreffe. On observait le bénéfice d'une deuxième autogreffe « en consolidation » chez les patients qui n'avaient pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) après une première procédure (81).

Rapidement, les nouveaux agents ont été testés en consolidation afin d'améliorer la qualité et la durée de la réponse.

L'étude la plus frappante concernant le traitement de consolidation, est celle publiée par Ladetto (111). 39 patients, ayant au moins obtenu une TBRP après intensification-autogreffe, ont bénéficié de quatre cycles de VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) en traitement de consolidation. Le taux de réponse complète (RC), avec immunofixation négative, passait ainsi de 15% après la procédure d'autogreffe à 49% après les quatre cycles de consolidation par VTD. La rémission moléculaire (RCm, quantifiée par PCR) était, quant à elle, retrouvée chez 3% des patients avant consolidation et chez 18% après cette dernière. Avec un suivi médian de 42 mois au moment de la publication des résultats, aucun des patients en RCm n'avait rechuté. Cette étude est la première à démontrer la possibilité de RCm persistante, dans une population de patients traités pour un myélome multiple sans allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le groupe nordique du myélome a lui aussi conduit un essai de phase III en comparant une consolidation par bortezomib à la dose de 1,3mg/m² à J1, J4, J8, J11 pour deux cycles puis J1, J8, J15 pour quatre cycles (soit un total de 20 injections sur 21 semaines) (112). Les résultats préliminaires montrent la faisabilité de ce traitement, avec une faible toxicité (3% de neuropathie de grade 3 / 4) mais aussi son

efficacité avec des taux de réponse (RC + TBRP) plus importants dans le groupe bortezomib que dans le groupe observationnel (54% vs 35%).

D'autres travaux évaluant l'impact des nouveaux agents en consolidation sont en cours, dont l'étude IFM/DFCI 2009 évaluant l'effet de deux cycles de RVD (lénalidomide, bortezomib, dexaméthasone) après intensification-autogreffe. Ils permettront certainement de confirmer, avec les précédentes études, l'intérêt, non seulement sur la SSP mais aussi sur la SG, d'un traitement de consolidation déjà adopté par la plupart des groupes.

La plupart des séries examinées n'ont pas produit de résultats relevant l'impact de consolidation de la survie. Comme c'est le cas dans notre étude, le but était de montrer l'efficacité et l'innocuité de l'ASCT, elles se sont alors concentrées sur les conséquences immédiates.

d) Traitement d'entretien

L'objectif du traitement d'entretien est de prolonger la durée de la réponse obtenue après l'ITS-ATG et d'améliorer la SG. Si les espoirs placés dans l'interféron, dans les années 90, ont été déçus, la pertinence d'un tel traitement a pu récemment être reconsidérée, à l'ère des nouvelles molécules.

Les IMiDs (thalidomide et révlimid) ont été les agents les plus étudiés en entretien, étant donné leur facilité d'administration orale et leur activité antimyéломateuse bien établie.

Plusieurs études ont démontré la faisabilité et l'éventuelle influence positive sur la survie globale d'un traitement d'entretien par thalidomide (113,114). Ces études diffèrent, par leur traitement d'induction, la réalisation d'une simple ou double autogreffe, la dose et la durée du traitement par thalidomide, l'utilisation concomitante ou non de corticoïdes et enfin le traitement du bras témoin. Malgré ces différences, l'entretien par thalidomide était constamment associé à une amélioration de la SSP alors que le bénéfice sur la survie globale s'avérait variable (80,115)

Le Thalidomide n'est pas utilisé de façon consensuelle car une toxicité, notamment neurologique, lui est clairement imputable, lors d'une utilisation prolongée. En effet, dans l'essai IFM 99-02, l'apparition de neuropathies périphériques était décrite dans 68% des cas (7% de grade 3 et 4) et constituait la principale cause d'arrêt du traitement. De la même façon, l'étude australienne retrouvait une incidence de 52% de neuropathie périphérique (10% de grade 3 et 4).

L'autre IMiD, le lénalidomide, semble apporter d'aussi bons résultats, sans risque de neurotoxicité.

Le bortezomib a aussi été évalué en traitement d'entretien, dans un essai de phase III, comparant VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone) ou PAD (bortézomib, adriamycine, dexaméthasone) avant intensification-autogreffe, puis maintenance par thalidomide dans le bras VAD ou bortezomib dans le bras PAD, à raison de deux fois par mois, pendant deux ans. Les résultats préliminaires montrent que les taux de réponse sont supérieurs dans le bras bortezomib avec un effet bénéfique sur la SSP et la SG. Par ailleurs, la neurotoxicité était significativement moins importante dans le bras bortezomib, que dans le bras thalidomide, avec une nécessité d'arrêter le traitement dans respectivement 9% et 31% des cas (123). Les données du bortezomib en entretien ne sont disponibles que chez des patients préalablement traités par bortezomib en traitement d'induction. D'autres études, chez des patients non exposés préalablement au bortezomib, seront nécessaires.

Le traitement d'entretien vient compléter les schémas de première ligne du traitement du MM, chez les sujets jeunes et âgés. En effet, un bénéfice sur la SSP est clairement démontré dans le cadre des études les plus récentes. Toutefois, avant qu'il ne devienne la règle en pratique courante, il reste à démontrer un gain en terme de SG et à vérifier l'innocuité à long terme (notamment le risque de cancers secondaires).



Figure 28: Traitement de première ligne du myélome multiple symptomatique en dehors des essais cliniques selon les recommandations de l'ESMO 2016.

3. Traitement symptomatique :

La prise en charge thérapeutique du myélome multiple doit prendre en compte les nombreuses complications secondaires dues à la maladie ou aux traitements. Certains symptômes nécessitent parfois une prise en charge en urgence. La communication entre le médecin traitant et l'équipe de soins spécialisés est par conséquent primordiale.

a) Prise en charge de la douleur

Les manifestations douloureuses sont très fréquentes chez les malades atteints de myélome multiple. Il est important de soulager le patient et de réaliser une évaluation globale de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil..).

En effet, la douleur peut impacter fortement son quotidien et le traitement devra s'adapter au mieux à la nature de la douleur et au contexte. De la même manière, des traitements antalgiques préventifs devront être mis en place avant la réalisation de soins ou d'examens.

➤ Prise en charge médicamenteuse

Les douleurs provoquées par un excès de nociception sont prises en charge par des médicaments antalgiques classiques selon les paliers décrits par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS):

- **Palier 1** : dérivés non opioïdes de type Paracétamol, anti-inflammatoires (AINS, aspirine). Leur efficacité sera réévaluée rapidement et le dosage sera réadapté dans les 48 heures maximum en fonction de la réponse du patient.
- **Palier 2** : dérivés opioïdes faibles tels que la Codéine, la Dihydrocodéine (Dicodin LP©) ou le Tramadol, lorsque le patient n'est pas soulagé par les doses maximales des médicaments du palier 1.

- **Palier 3** : dérivés opioïdes forts comme le sulfate de morphine, le Fentanyl. A ce stade, il n'existe pas de limite de dosage. La posologie initiale est de 1 mg/kg/jour chez l'adulte, toutefois en cas d'insuffisance rénale ou chez un sujet âgé, la dose est réduite de 50%. Une titration est effectuée avec des molécules à libération immédiate (LI). Pour cela, 10 mg de morphine à LI sont proposés au patient toutes les 4 heures. Suite à une auto-évaluation de la douleur par une Echelle Visuelle Analogique (EVA), la dose de morphine est ajustée. La dose totale de morphine consommée sur 24 heures est alors calculée et un traitement de fond en découlera via l'utilisation des formes à libération prolongée.

Il est à noter que l'emploi des AINS est contre-indiqué chez les malades atteints de myélome multiple en raison du risque élevé d'insuffisance rénale. Ces patients devront donc être vigilants en cas d'automédication.

La morphine a une action centrale en agissant au niveau spinal par diminution de la libération de la substance P et de glutamate. De cette façon, les neurones nociceptifs ne peuvent pas être stimulés. En outre, la morphine renforce le contrôle inhibiteur descendant des voies sérotoninergiques ou noradrénergiques.

➤ **Prise en charge non médicamenteuse**

Des approches non pharmacologiques peuvent améliorer sensiblement la qualité de vie du patient, comme la kinésithérapie. Toutefois, en cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (comme la neurostimulation électrique transcutanée), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

La radiothérapie locale peut être indiquée en préventif sur les lésions osseuses à risque fracturaire ou compressif. En cas de fracture du rachis, le patient sera hospitalisé en urgence.

Les techniques de cimentoplastie telles que la vertébroplastie et la cyphoplastie par ballonnets consistent à injecter du « ciment » dans le corps vertébral lésé par la tumeur.

L'effet antalgique est immédiat et permet à long terme d'atténuer le risque de douleurs séquellaires. Une évaluation radiologique et neurologique sera pratiquée après tout type d'intervention. (117)

b) Bisphosphonates : gestion des douleurs osseuses et de l'hypercalcémie

➤ Indication et mode d'action

Les bisphosphonates sont indiqués depuis 2007 dans la prise en charge du myélome multiple symptomatique avec lésion lytique ou ostéopénie, suivant les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse et ont des propriétés antalgiques puissantes. Ils permettent de réduire le risque de survenue d'événements osseux péjoratifs tels que les fractures osseuses, les compressions médullaires ou la survenue d'une hypercalcémie. (116)

La voie intraveineuse est nécessaire en cas de multiples lésions osseuses ou de fractures pathologiques. Lors d'une hypercalcémie sévère, les bisphosphonates devront être associés à une hyperdiurèse en raison du risque d'insuffisance rénale induit par une déshydratation.

En raison des risques liés à l'hypercalcémie (troubles du rythme cardiaque, déshydratation, insuffisance rénale aiguë...), l'hospitalisation doit être immédiate et le traitement rapidement instauré. Ce dernier consiste en l'administration de bisphosphonates.

Plusieurs molécules sont indiquées dans le myélome multiple :

- l'acide pamidronique (Aredia© NSFP, Ostepam©) IV, 90 mg toutes les 4 semaines,
- l'acide zolédronique (Zometa© 4 mg, Aresta© 5 mg) IV, toutes les 4 semaines,

- et l'acide clodronique (Clastoban© 1600 à 2400 mg/jour, Lytos© 1040 mg/jour) per os.

A ce jour, il n'existe pas de consensus officiel concernant la durée optimale d'utilisation des bisphosphonates. Cependant il est recommandé de réaliser un traitement maximal de 18 mois puis de réévaluer le bénéfice-risque de la poursuite du traitement. La voie orale peut constituer une bonne alternative à la voie veineuse au bout de plusieurs mois de traitement. (118)

L'injection de bisphosphonates peut être responsable de la survenue d'une hypocalcémie, surtout en cas de forte ostéolyse. Les médecins pourront alors avoir recours à l'injection IV de gluconate de calcium.

➤ **Principaux effets indésirables**

Une des principales complications liées au traitement par les bisphosphonates est l'ostéonécrose de la mâchoire (Figure 46). Même si celle-ci reste rare, elle survient chez 3% des patients et nécessite des précautions particulières. L'utilisation de ces produits nécessite d'effectuer un bilan bucco-dentaire complet avant le traitement (panoramique dentaire), puis une fois tous les 4 mois pour le suivi. En effet, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est important avec ces produits. Le patient doit signaler à son médecin ou à son dentiste toute anomalie dentaire (mobilité) ou gingivale (douleur, gonflement).



Figure 29 : Photographie d'une ostéonécrose de la mâchoire non invalidante causée par l'acide zolédronique (122)

La physiopathologie de l'ostéonécrose de la mâchoire reste mal connue. La complication serait liée à une inhibition des kératinocytes buccaux qui provoquerait une extériorisation de l'os dans la cavité buccale. Les maxillaires ont une vascularisation et un turn-over cellulaire plus important que les autres os. De ce fait, la concentration des bisphosphonates serait majorée à cet endroit et pourrait expliquer l'atteinte exclusive de ces os.

En outre, il pourrait également être question d'une possible activité antiangiogénique des bisphosphonates, provoquant ainsi une nécrose avasculaire de l'os maxillaire. (122) Une antibiothérapie précoce serait le seul moyen d'empêcher l'évolution de l'ostéonécrose.

Il existerait des facteurs de risque prédisposant à sa survenue lors de l'utilisation de bisphosphonates :

- le myélome multiple lui-même,

- la durée du traitement et par conséquent la dose cumulée totale,
- le diabète,
- les traitements adjuvants (corticoïdes, Thalidomide),
- et les soins/extractions dentaires pratiqués juste avant le traitement. (116,118)

Une autre complication liée à la prise par voie orale est l'œsophagite. Il est essentiel de prévenir le malade de cet effet et de lui rappeler de prendre son médicament en position assise avec un grand verre d'eau. Il est déconseillé de s'allonger dans l'heure suivant la prise.

Lors d'un traitement par bisphosphonates, toute carence de vitamine D doit être corrigée. Enfin, il est bon de tenir compte des autres effets indésirables comme la survenue de fièvre avec état pseudo-grippal (frissons, douleurs osseuses, myalgies, céphalées, sueurs), de nausées, de troubles digestifs, d'asthénie...

c) Anémie

Des agents stimulant l'érythropoïèse, à base d'érythropoïétine (EPO) humaine recombinante, peuvent être prescrits lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dL chez des patients symptomatiques.

L'objectif à atteindre est de 12 g/dL, le traitement sera interrompu si le taux dépasse 14 g/dL car le risque d'hypertension et de convulsions est élevé. Si le patient n'est pas répondeur au traitement après 8 semaines, il convient d'arrêter la prise d'EPO.

L'EPO s'injecte par voie sous cutanée. Il est nécessaire d'évaluer les réserves en fer avant et pendant le traitement pour mettre en place une supplémentation éventuelle. Une surveillance régulière, une fois par semaine au début puis une fois par mois, devra être mise en place pour le suivi de la kaliémie, la tension artérielle, la NFS, les réticulocytes, la ferritinémie, la créatininémie et la phosphorémie.

Il convient d'être vigilant chez les patients traités par de la Thalidomide ou le Lénalidomide car le risque thromboembolique est majoré. Globalement les

traitements par EPO sont bien supportés et améliorent significativement la qualité de vie des malades. (119)

En cas d'anémie symptomatique avec un taux d'hémoglobine $< 9\text{g/dL}$, une transfusion de culots érythrocytaires est discutable.

d) Thrombopénie

Si la thrombopénie est symptomatique, la transfusion de plaquettes pourra être envisagée et les doses de chimiothérapie ajustées.

e) Thromboses veineuses

En raison de l'hyperviscosité sanguine, le risque de thrombose veineuse est important. Ce risque est majoré par l'emploi du Thalidomide ou du Lénalidomide. Pour cette raison, une prophylaxie anti-thrombotique peut être envisagée selon les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa). Une échographie Doppler est ajoutée en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde.

f) Insuffisance rénale aiguë

Il est important de dissocier une insuffisance rénale réversible (par exemple due à une déshydratation), d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë justifiant une hémodialyse et un avis néphrologique rapide. En cas de tubulopathie aiguë, une diurèse forcée sous Furosémide en complément de la mise en route d'un traitement spécifique, peut parfois suffire à rétablir la fonction rénale. (118)

Il est, par conséquent, interdit d'utiliser des produits néphrotoxiques avérés (AINS, aminosides, diurétiques favorisant la déshydratation...) ou de faire des injections d'iode sauf cas de nécessité absolue. Il est impératif d'éduquer le patient pour qu'il ait une hydratation suffisante minimale de 2 litres d'eau par jour, surtout en cas de fortes chaleurs ou de fièvre.

L'eau consommée doit être si possible de nature alcaline. En effet, l'alcalinité évite la précipitation de la protéine de Bence-Jones dans les urines. (117)

g) Infections :

Les patients atteints de myélome multiple ont une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines polyclonales. Ce déficit immunitaire expose le malade à des infections par des germes encapsulés comme le pneumocoque.

Le risque infectieux est également majoré par la prise de corticoïdes à haute dose (Dexaméthasone) qui aggrave l'hypogammaglobulinémie et retarde de quelques heures la montée de température chez le patient. La principale conséquence de ce phénomène est donc une mise en place de l'antibiothérapie trop tardive.

Plusieurs moyens préventifs sont à disposition des médecins pour éviter certaines infections (118) :

- La vaccination reste un bon moyen de prévention, même si son efficacité pendant la phase d'évolutivité tumorale reste modeste. En effet, pendant cette phase de la maladie, le patient va sécréter moins d'anticorps et la protection anti-infectieuse sera moindre. Il est donc recommandé de vacciner plutôt pendant les périodes de rémission. Deux vaccins sont surtout proposés : celui contre la grippe et celui contre le pneumocoque.
- Des immunoglobulines peuvent être injectées au patient de manière mensuelle (par voie IV : Tégéline©, Gammagard©...) ou hebdomadaire (par voie SC : Gammanorm©, Hizentra©). Cependant, comme leur durée d'action reste courte, ce schéma préventif impose un traitement prolongé jusqu'au retour d'un taux humoral correcte, c'est à dire un taux d'IgG $\geq 8\text{g/L}$ en période de rémission.
- Enfin, une antibioprophylaxie antipneumococcique par Pénicilline V (Oracilline©), Amoxicilline (Clamoxyl©) ou Triméthoxazole (Bactrim©) pourra être instaurée.

Lorsque l'infection est déjà installée, l'objectif principal est de connaître le germe en cause.

4. Traitement de rechute :

Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils font appels aux agents thérapeutiques utilisés en première ligne, incluant l'autogreffe de CSP.

Chez les patients jeunes en rechute après un traitement intensif en 1^{ère} ligne :

- l'une des premières questions à se poser est la possibilité ou non d'une seconde autogreffe.
- le changement d'agent thérapeutique doit être privilégié en traitement de 1^{ère} rechute.
- le retraitement par un même agent thérapeutique avec ou sans autogreffe est une option envisageable si le délai de la rechute après la greffe est ≥ 36 mois (Ce délai correspond à celui de la survenue médiane d'une rechute estimée dans les études clinique)

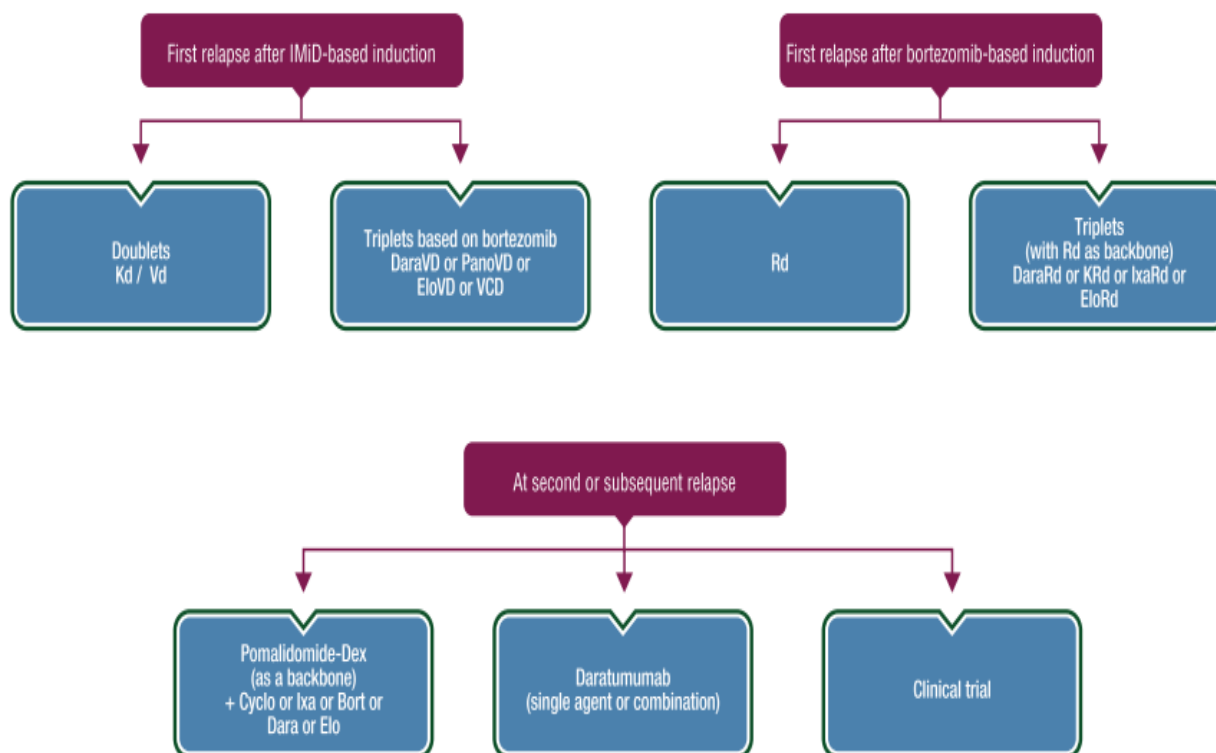


Figure 30 : Algorithme de traitement de rechute

C. Evolution et survie :

Avant l'introduction des agents alkylants, la survie médiane des patients atteints de MM était estimée à 33 mois. Grâce à l'utilisation du melphalan à hautes doses et le développement de l'autogreffe de cellules souches périphériques à partir des années 1980, la survie s'est améliorée, sans dépasser cependant cinq ans de médiane. C'est avec l'apparition des premiers inhibiteurs du protéasome et des IMiD que le pronostic s'est considérablement amélioré. On estime en effet obtenir aujourd'hui environ 50 % de réponses complètes, une médiane de survie entre 5 et 7 ans, et jusqu'à 20 % de survies prolongées plus de dix ans (160).

Un autre progrès essentiel, bien que plus difficile à apprécier en termes d'impact sur la survie, est l'amélioration des soins de supports portant en particulier sur la prise en charge des infections, des complications osseuses (douleur, déformation, fragilité, handicap), la protection rénale, le soutien psychologique, l'aide à la reprise du travail, etc. L'impact de ces soins de support sur la qualité de vie est évident.

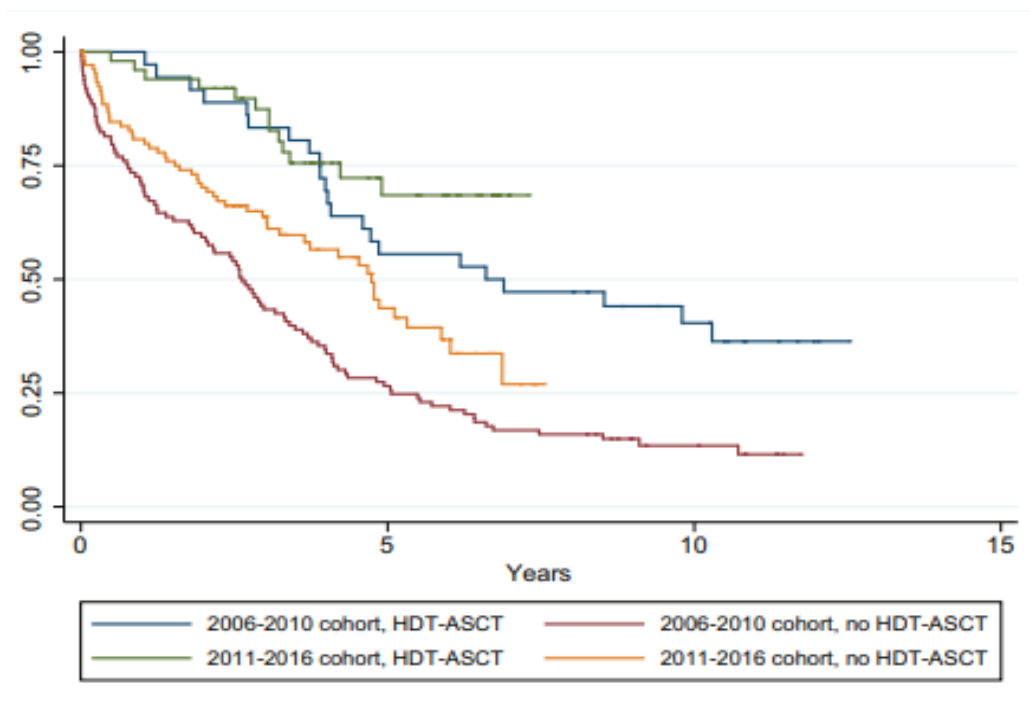


Figure 31 : Survie globale dans la cohorte 2006–2010 par rapport à la cohorte 2011–2016 avec ou sans traitement avec HDT–ASCT. (170)

L'ASCT a permis d'atteindre une survie globale médiane du MM supérieure à 5 ans, qui reste supérieure à celle observée après traitement conventionnel. (Figure31)

Dans notre série et après un suivi médian de 40 mois, la survie globale est de 88,89%. 9 patients ont présenté une rechute soit 25 %. Ceci confirme l'efficacité du traitement intensif dans le myélome multiple du sujet jeune.

Tableau 33: Etude comparatif de survies médianes par rapport aux différentes séries

Séries	Suivie médiane	Survie sans progression	Survie globale
Nancy(130)	36mois	75%	–
Kayal(171)	60 mois	35,4%	51.5%
Kulkarni(172)	60 mois	36.6%	62.9%
Notre série N=36 cas	40 mois	75%	88.89%

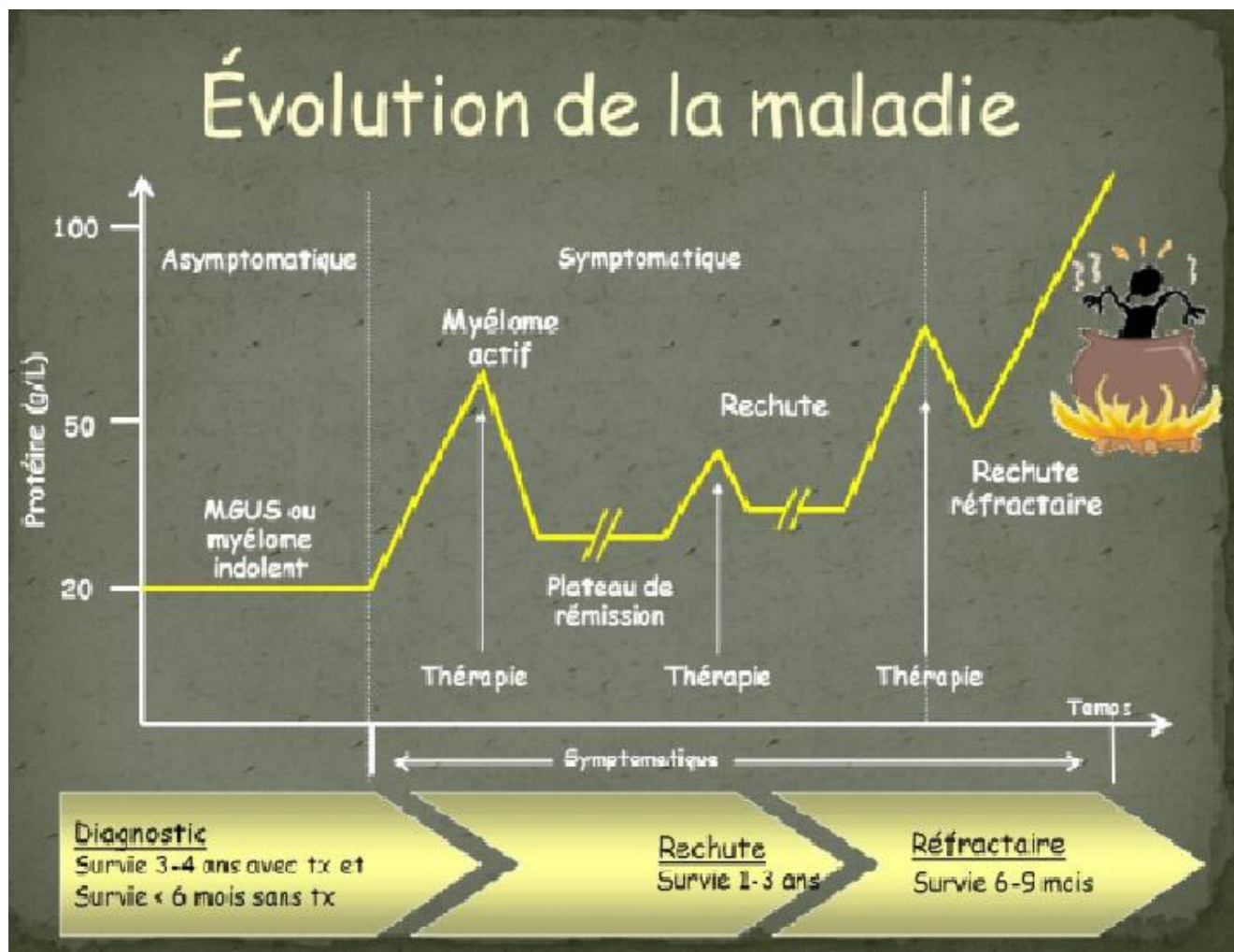


Figure 32 : Schéma d'évolution de la maladie

CONCLUSION

L'utilisation de Melphalan à haute dose, supportée par la réinjection de cellules souches hématopoïétiques, est un standard de traitement du myélome multiple depuis plus de 20 ans pour les patients éligibles.

Cette procédure, appelée plus communément autogreffe ou greffe, résiste à la déferlante des nouvelles molécules et fait toujours l'objet de nombreux débats : simple greffe ou double greffe, greffe d'emblée en première ligne ou greffe décalée à la première rechute, intérêt d'une seconde greffe en rechute ? Les recommandations européennes actuelles la placent toujours au cœur du traitement de première ligne, et ce pour tous les patients jugés éligibles.

ANNEXES

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

<u>Identité :</u> 1. Nom, prénom : 2. Sexe : 3. Age : 4. Origine : 5. N°du dossier : <u>Clinique :</u> 1. Admission via : Urg C/s Référé 2. M.H : 3. Signes fonctionnels : • Sx Généraux : Fièvre , AMG • Manifestations osseuses ➢ DI : siège : Axial periph diffuse ➢ Fracture ➢ Tuméfaction • Manifestations hématologiques ➢ Sd anémique , Sd Hgique ➢ Sd infectieux : Urinaire pulmonaire sepsis ➢ Sd Tm Gg HMG SMG ➢ Hyperviscosité • Manifestations Neuro ➢ Sciatalgie Cruralgie ➢ Compression médullaire, siège: ➢ Neuropathie périphérique <u>Paraclinique :</u> 1. Biologie : • NFS : Hb = (VGM= ; CCMH= ; Ht= ; réticulocytes= PLT = GB= (PNN=) ; Lymph = . • Fonction rénale : ➢ Urée= ; Créa= ; clearance(MDRD)= ➢ Calcium = ; Phosphore = ; Ac. Urique = ➢ Taux protides = ; Albumine= • Autres : ➢ EPP= ➢ PP sanguine:Myélogramme ➢ BOM ➢ Autres biopsies	2. Radiologie : • Rx : crâne, rachis, bassin, os long • TDM • IRM médullaire • PET-SCAN • Type des lésions : ➢ Déminéralisation diffuse ➢ Tassement /compression ➢ Ostéolyse / osteocondensation ➢ Fracture ➢ Plasmocytome ➢ Absence des lésions. <u>Facteurs pronostic :</u> • Albumine = • $\beta 2$ micro globuline = • LDH = • Fish : ▪ Normale ▪ Anormale, type • Stade classification ISS :
---	---

Traitement : traitement d'induction : - protocole d'induction : - Réponse : RC TBRP RP - Tolérance : ITS-ATG : <u>Préparation ITS-ATG</u> ➤ Type de mobilisation : ➤ Nombre de Cytaphereses : ➤ Richesse total du greffon en CD34+ ➤ Chimiothérapie à haute dose : ➤ J0 : / / ; temps entre le diagnostic et l'ASCT ➤ Date de la neutropénie (PNN<500) : / / ➤ Date de sortie d'aplasie (PNN>500) : / / ➤ Durée de neutropénie : j - Conséquence ATG : ➤ Nombre de CGR consommés; Nombre de CP consommés : ➤ Neutropénie fébrile : oui/ non; Infection documenté : oui/non ➤ Mucite : 0 1 2 3 4 5 ➤ Vomissements : 0 1 2 3 4 5 ➤ Diarrhées : 0 1 2 3 4 5 ➤ Autres : ➤ Transplet Related Mortality (TRM) : oui non ,Date de la TRM : - Réponse : RC TBRP RP	Traitement d'entretien : - Protocole : - Tolérance : - Réponse : Traitement de consolidation : - Protocole : - Tolérance : - Réponse : Traitement symptomatique : - Bisphosphonate: molécule ; Dose : - Transfusion : - Antalgique : - ATB : - Traitement chirurgical : - Radiothérapie : - Hémodialyse : - Abstention thérapeutique : <u>Evolution au long cours</u> - Rechute : date : - Décédé : ➤ Date du décès ➤ Cause de décès : - Toujours suivi - Perdu de vue
---	---

Annexe 2 : Les critères diagnostiques de l'IMWG pour le Myélome Multiples et les troubles qui lui sont liés (2014)

Troubles liés au MM	Critères de définition
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	Tous ces 3 critères doivent être remplis : ▪ Protéine monoclonale sérique (non-IgM) < 30g/L. ▪ Plasmocytose médullaire clonale < 10%. ▪ Absence de critères d'atteinte d'organe (CRAB) : Hypercalcémie, Insuffisance rénale, Anémie, Lésion osseuses.
Myélome Multiple asymptomatique (SMM)	Ces 2 critères doivent être remplis : ▪ Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) $\geq$ 30g/L ; ou Protéine monoclonale urinaire $\geq$ 500mg/24h et/ou plasmocytose médullaire clonale entre 10 et 60%. ▪ Absence d'évènements qui définissent le Myélome ou d'Amylose.
Myélome Multiple (MM)	1. Ces 2 critères doivent être remplis : Plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq$ 10% ; ou Plasmocytome osseux ou extra-médullaire confirmé par biopsie. 2. Au moins un ou plusieurs de ces évènements qui définissent le Myélome : ▪ Une preuve qui indique une atteinte d'organe spécifique au MM (CRAB) : ➤ Hypercalcémie : Calcémie supérieure à 110mg/L ($>2.75\text{mmol/L}$) ; ou une calcémie supérieure de 10mg/L en dessus de la limite normale supérieure. ➤ Insuffisance rénale : Clearance de créatinine $<40\text{mL/min}$; ou Créatininémie $>20\text{mg/L}$ ($>177\mu\text{mol/L}$). ➤ Anémie : Hémoglobine $<10\text{g/dL}$; ou hémoglobine inférieure de 2g/dL en dessous de la limite normale inférieure. ➤ Lésions osseuses : 1 ou plusieurs lésions ostéolytiques sur radiographie standard, TDM ou TEP-DfG. ▪ Une plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq$ 60%. ▪ Le Ratio des chaînes légères libres (FLC) $\geq$ 100. ▪ Plus d'une lésion focale sur l'IRM (dont la taille $>5\text{mm}$).

RESUME

Resume

Introduction : L'intensification thérapeutique avec support des cellules souches autologues constitue le traitement de première ligne des sujets Fit, permettant d'améliorer significativement le pronostic vital des patients atteints du myélome multiple.

Matériels et méthodes : Ce travail représente une étude rétrospective descriptive d'une série de 36 patients atteints de myélome multiple ayant bénéficié d'un traitement intensif. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette procédure. Notre objectif secondaire est de cerner le profil clinique et para-clinique des patients atteints de myélome multiple et de les comparer avec les données de la littérature.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 54.5ans, avec un sexe ratio (H/F) de 2. Le délai moyen de consultation était de 3 mois. Les manifestations cliniques étaient dominées par les manifestations ostéo-articulaire dans 55,55% des cas. Biologiquement, le myélogramme a permis de poser le diagnostic dans 91% des cas. L'électrophorèse de protéine montrait la présence d'un pic monoclonal chez 66.67% des patients. Le reste du bilan trouvait une anémie, une hypercalcémie et une insuffisance rénale chez 36%, 36% et 30% des cas respectivement. Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 83.33% des cas. Selon l'index pronostique international (ISS), 38.89%avaient un ISS à III alors que 33.33% ont un ISS à II et seulement 27.78% ont un ISS I. Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie d'induction a été instaurée chez tous nos patients, le protocole le plus utilisé était le VTD (30 patients/36). Par la suite, tous les patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par le Melphalan haute dose. Le taux des bons répondeurs (RC+TBPR) après l'ASCT était de 84,85%. Après un suivi médian de 42 mois, la survie sans progression est de 75% alors que la survie globale est de 88%.

Conclusion : le MM est une hémopathie qui reste pour le moment considérer comme non curable. La prise en charge du myélome en permanente évolution, et ces dernières années ont été la scène d'avancées majeures en termes de physiopathologie, diagnostic, traitement et de suivi de patient. Cependant l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe introduite depuis les années 80, reste le Gold standard du traitement de la 1ère ligne chez les patients moins de 65 ans.

SUMMARY:

Introduction: The therapeutic intensification with support of autologous stem cells in the treatment of multiple myeloma constitutes the first-line treatment of Fit subjects allowing a significant improvement in the vital prognosis of patients with multiple myeloma

Material and method: This work represents a descriptive retrospective study of a series of 36 patients with multiple myeloma who received intensive treatment. The main objective was to assess the efficacy and tolerance of this procedure. Our secondary objective was to identify the clinical and paraclinical profile of patients with multiple myeloma and to compare them with the data in the literature.

Results: The average age of our patients was 54.5 years, with a sex ratio M / F of 2. The average consultation time was 3 months. The clinical manifestations were dominated by the osteoarticular manifestations in 55.55% of cases. Biologically, the myelogram made it possible to make the diagnosis in 91% of cases. Protein electrophoresis showed the presence of a monoclonal peak in 66.67% of patients. The remainder of the workup found anemia, hypercalcemia and renal failure in 36%, 36% and 30% of cases respectively. Osteolytic radiological lesions were found in 83.33% of cases. According to the international prognostic index, 38.89% had found ISS III while 33.33% had ISS II and only 27.78% had ISS I. Therapeutically, induction chemotherapy was initiated in all our patients, the most used protocol was VTD (30 patients / 36). Subsequently, all the patients benefited from a therapeutic intensification by the high dose Melphalan. The rate of good responders (CR + TBRP) after ASCT was 84.85%. After a median follow-up of 42 months, survival with no progression is 75% while overall survival is 88%.

Conclusion: MM is a hemopathy which is considered for the moment as not curable. The management of MM is constantly evolving, and recent years have seen major advances in terms of pathophysiology, diagnosis, treatment and patient monitoring. However, the therapeutic intensification followed by an autograft, a technic introduced since the 80s, remains the gold standard of the 1st line treatment in patients under 65 years old.

ملخص :

مقدمة: التكثيف العلاجي بدعم الخلايا الجذعية الذاتية في علاج الماييلوما المتعددة يشكل خط العلاج الأول لعلاج المرضى

الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا. مما يسمح بتحسين كبير في التشخيص الحيوي للمرضى الذين يعانون من الماييلوما المتعددة.

المواد والطرق: يمثل هذا العمل دراسة وصفية بأثر رجعي لسلسلة من 36 مريضًا يعانون من الماييلوما المتعددة والذين

تلقوا علاجًا مكثفًا. تمحور الهدف الرئيسي على تقييم فعالية و تحمل هذا الإجراء. أما الهدف الثانوي فهو تحديد الملف السريري وشبه السريري للمرضى الذين يعانون من الماييلوما المتعددة ومقارنتها بالبيانات الموجودة في الأدبيات.

النتائج: كان متوسط عمر مرضانا 54.5 سنة ، مع نسبة الجنس (ذكر / أنثى) 2. متوسط وقت الاستشارة كان 3 أشهر.

سيطرت المظاهر العظمية المفصلية على المظاهر السريرية في 55.55٪ من الحالات. من الناحية البيولوجية ، أتاح التصوير النخاعي إجراء التشخيص في 91٪ من الحالات. أظهر الرحلان الكهربائي للبروتين وجود ذروة أحادية النسيلة في 66.67٪ من المرضى. وجدت بقية الدراسة فقر الدم وفرط كالسيوم الدم والفشل الكلوي في 36٪ و 36٪ و 30٪ من الحالات على التوالي. تم العثور على إصابات عظمية إشعاعية في 83.33٪ من الحالات. علاجيًا، بدأ العلاج الكيميائي التعريفي في جميع مرضانا، وكان البروتوكول الأكثر استخدامًا هو VTD على (30 مريضًا / 36). بعد ذلك تلقى جميع المرضى تكثيفًا علاجيًا بجرعة عالية من ملفالان. كان معدل المستجيبين الجيدين بعد الزرع الذاتي بنسبة 84.85٪. بعد متابعة متوسطها 42 شهرًا ، بلغت نسبة البقاء على قيد الحياة دون تقدم 75٪ بينما بلغ إجمالي البقاء على قيد الحياة 88٪.

خاتمة: الماييلوما هو اعتلال الدم الذي يعتبر في الوقت الحالي غير قابل للشفاء. تشهد رعاية مرضى الماييلوما تطورًا بشكل

مستمر، وقد شهدت السنوات الأخيرة تطورات كبيرة من حيث الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص والعلاج ومراقبة المريض. ومع ذلك ، فإن التكثيف العلاجي الذي يعقبه الزرع الذاتي ، وهو تقنية تم إدخالها منذ الثمانينيات ، لا يزال يعد الخط الأول لعلاج المرضى الذين تقل أعمارهم عن 65 عامًا.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Bladé J, et al.** International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 juin 9;117(23):6063–73.
2. **Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E.** Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010 mai 6;115(18):3655–63.
3. **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.
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 Treatment Options: Multiple Myeloma; inc july 2012
6. **Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, Bumm K, Zheng M, Tian E et al.** Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood* 2002 ; 99 : 1745–1757
7. **J. Corre, E. Labat, N. Espagnol, B. Hébraud, H. Avet-Loiseau, M. Roussel, A. Huynh, M. Gadelorge, P. Cordelier, B. Klein, et others,** « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », *Cancer Res.*, vol. 72, no 6, p. 1395–1406, 2012.
8. **I. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P. Eschard.**
Appareil locomoteur : Myélome multiple. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14–027–B–10.
9. **Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X.** Myélome multiple. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.
10. **Arnulf Bertrand.** La Revue du Praticien VOL.63 : Myélome multiple des os. Janvier 2013.
11. **Sundar Jagannath, Paul Richardson et Nikhil Munshi.** Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. CancerNetwork, home of the journal Oncology. [En ligne] 01 mai 2014. [Citation : 15 avril 2016.]
12. **Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, et al.** Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 965–72.50

13. **Ronco P, Aucouturier P, Bridoux F.** Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders.. Diseases of the kidney and urinary tract, 9th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011 : in press
14. **Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S.** Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999 ; 163 : 4590–6.
15. **Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, et al.** Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 (epub ahead of print).
16. **A. Vital.** Paraproteinemic neuropathies. *Brain pathol.* Octobre 2001.
17. **Silvestris. F et al.** Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma . *Blood* 2002; 99: 1305–13.
18. **Willan J et al.** Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions. *Clinical Interventions in Aging* 2016;11 423–435
19. **F. Paradisi, G. Corti, et R. Cinelli,** « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 15, no 2, p. 373–384, 2001.
20. **R. M. Hargreaves, J. R. Lea, H. Griffiths, J. A. Faux, J. M. Holt, C. Reid, C. Bunch, M. Lee, et H. M. Chapel,** « Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 48, no 3, p. 260–266, 1995.
21. **D. Bordessoule.** Certificat d'Hématologie, objectif ECN n°166 : Myélome multiple. Université de Limoges : 2013.
22. **B. Klein et R. Bataille,** « Interleukin-6 et myélome multiple chez l'homme », 1991.
23. **J. BEAUDREUIL, M. COHEN-SOLAL, M.-X. DORE, M.-C. DE VERNEJOL, T. BARDIN, N. CELTON, V. GIRAUDÉAUX, et D. KUNTZ,** « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.*, vol. 63, no, 7-8, p. 589–590, 1996
24. **Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X.** Myélome multiple. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.
25. **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.
26. **IMWG,** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma working group. *Br J haematol* 2004 ; 121 : 749–57
27. **Kazandjian.** Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676–681.doi:10.1053/j/seminoncol.2016.11.004
28. **International Myeloma Foundation.** Myeloma Action Month. <http://mam.myeloma.org/educate/>. Accessed January 2019. 2/6.

29. **João C, Costa C, Coelho I, Vergueiro MJ, Ferreira M, Silva MG.** Long-term survival in multiple myeloma. *Clinical Case Reports*. 2014;2(5):173–179. doi:10.1002/ccr3.76.
3. **Schey SA, Morris J, Maguire Á, Dhanasiri R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal,** « Cancer statistics, 2015 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol.65, no 1, p. 5–29, 2015
31. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018
32. **D. Hurez,** « Epidémiologie des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 271–274, 1993.
33. Registre des cancers de rabat 2005..
34. **J. A. Snowden, S. H. Ahmedzai, J. Ashcroft, S. D'Sa, T. Littlewood, E. Low, H. Lucraft, R. Maclean, S. Feyler, G. Pratt, et others,** « Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011 », *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no 1, p. 76–103, 2011
35. **A. Jemal, A. Thomas, T. Murray, et M. Thun,** « Cancer statistics, 2002 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 52, no 1, p. 23–47, 2002.
36. **M.tonni** these Le myélome multiple à travers une étude rétrospective à propos de 50 cas (2017)
37. **Bouatay A, et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *ImmunolBiolSpec*(2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2012.09.001>
38. **Kyle R.A. et al.** Multiple myeloma : Review of 869 cases. *Mayo Clini Proc*, jan 1975, vol 50: 29–40 :21–33.
39. **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
40. **Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R.** Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. *La Revue de rhumatisme*, 1991 ; 58 (6) : 485–486.
41. **BURNAT P., LEBRUMANT-PAYEN C., VEST P.** Le myélome à chaînes légères : diagnostic biologique. *Eurobiol*. 1993, 27, (208) : 361–368.
42. **CHASSANDE B., LEGER J.M.** Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Rev Prat. (Paris)* 1993, 43 : 3
43. **M. Mourtalla.** Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. *CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse* 2001.
44. **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
45. **Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X.** Myélome multiple. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier*, 2003.

46. **Item 166 : Myélome multiple.** [Support de cours] Université Médicale virtuelle francophone : Collège français des Enseignants en Rhumatologie, 2010.
47. **Bouatay A, et al.** Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immunol Biol Spec (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2012.09.001>
48. **L. Goldman et P. L. Masson,** Goldman's Cecil Medicine Cancérologie. Elsevier Health Sciences, 2013.
49. **M. Mittelman,** « The implications of anemia in multiple myeloma », Clin. Lymphoma, vol. 4, p. S23-S29, 2003.
50. **Ben Abdeladhim A, Aissaoui B.** Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. La Tunisie médicale, juin/juillet 1988;66(6/7) :521-526. -
51. **Bouaouad.M.** Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.
52. **M. Mourtalla.** Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse 2001
53. **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.
54. **Casassus P.** Myélomes : physiopathologie, diagnostic, évolution. La Revue du Praticien (Paris), 1998 ; 48: 2039-2044.
55. **Kyle R.A. et al.** Multiple myeloma : Review of 869 cases. Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40 :21-33.
56. **Benyaich I** Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
57. **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.
58. **O. Decaux et A. Karras,** « Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales », Rev. Médecine Interne, vol. 30, no 12, p.1080-1083, 2009.
59. **S. Pasquali, P. Zucchelli, S. Casanova, L. Cagnoli, R. Confalonieri, C. Pozzi, G. Banfi, A. Lupo, et T. Bertani,** « Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. », Clin. Nephrol., vol. 27, no 5, p. 222-228, 1987.
60. **Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E.** Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. Blood. 2010 mai 6;115(18):3655-63.

61. **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
62. **Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, et al.** Treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2004 janv 1;103(1):20-32
63. **Harousseau J-L, Moreau P.** Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2009 juin 18;360(25):2645-54.
64. **Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al.** Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1994 juill;87(3):503-8.
65. **Armoiry X.** Prise en charge du méloome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. *J Pharm Clin.* 2007;26(1):33-9.
66. **Richardson P, Anderson K.** Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004 août 15; 22(16):3212-4.
67. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999 nov 18; 341(21):1565-71.
68. **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.
69. **Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357(21):2123-32.
70. **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*. 2002 nov 1;100(9):3063-7.
71. **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al.** Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 févr;22(2):414-23.
72. **Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, 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.
73. **Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, Pien CS, Adams J, Elliott PJ, et al.** A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2002 août;8(8):2505-11.

74. **Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al.** Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 2006 juill 1;24(19):3113-20.
75. **Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M.** Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* 2010 févr;95(2):311-9.
76. **Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al.** Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007 mars 15;109(6):2604-6.
77. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al.** A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* 1996 juill 11;335(2):91-7.
78. **Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al.** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003 mai 8;348(19):1875-83.
79. **Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al.** High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007 févr;13(2):183-96.
80. **Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M.** Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J. Clin. Oncol.* 2011 mai 10;29(14):1898- 906.
81. **Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al.** Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003 déc 25;349(26):2495-502.
82. **Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al.** Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J. Clin. Oncol.* 2007 juin 10;25(17):2434-41.
83. **Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al.** Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002 févr 1;99(3):731-5.

84. **Palumbo A, Brinchen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al.** Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010 mars 11;115(10):1873-9.
85. **Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary J-Y, Danho C, Caillot D, et al.** Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010 janv 7;115(1):32-7.
86. **Harousseau JL.** Optimizing peripheral blood progenitor cell autologous transplantation in multiple myeloma. *Haematologica*. 1999 juin;84(6):548-53.
87. **Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al.** An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995 nov 15;86(10):3961-9.
88. **Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al.** Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J. Clin. Oncol*. 1995 oct;13(10):2547-55.
89. **Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al.** International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*. 2009 oct;23(10):1904-12.
90. **Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al.** The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005 sept 1;106(5):1867-74.
91. **Harousseau J-L.** Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000- 2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 déc;10(6):424-42.
92. **Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al.** Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 juill 1;106(1):35-9.
93. **Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al.** Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol*. 2010 oct 20;28(30):4621-9.

94. **Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al.** Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007 sept;21(9):2035-42
95. **Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, et al.** Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2008 juill;14(7):795-8.
96. **Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al.** Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 déc 18;376(9758):2075-85.
97. **Kumar L, Boya RR, Pai R, Harish P, Mookerjee A, Sainath B, et al.** Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Long-term results. *Natl Med J India*. 2016;29(4):192-9.
98. **Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al.** High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res*. 2019; 149(6):730-9.
99. **Duvaferrier.R et al.** Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple, *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle* (2013) 94, p : 175-189.
100. **Bouaouad.M.** Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113/2011 p145.
101. **Benyaich I** Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
102. **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*. 2010 janv;11(1):29-37.
103. **Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al.** Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br. J. Haematol*. 2008 mai;141(4):512-6.

104. **Cavo M, Testoni N, Terragna C, Marzocchi G, Durante S, Zambello R, et al.** Superior Rate of Complete Response with up-Front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Versus ThalidomideDexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Is Not Affected by Adverse Prognostic Factors, Including High-Risk Cytogenetic Abnormalities. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112(11):1662.
105. **Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al.** Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009 juill; 23(7):1337-41.
106. **Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010 août 5; 116(5):679-86.
107. **Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al.** Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J. Clin. Oncol*. 2009 déc 1; 27(34):5720-6.
108. **Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos M-V, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al.** Long term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood*. 2011 juill 21;118(3):529-34.
109. **Chanan-Khan AA, Giral S.** Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J. Clin. Oncol*. 2010 mai 20;28(15):2612-24.
110. **Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 mai 5;117(18):4691-5.
111. **Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, et al.** Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2010 avr 20;28(12):2077-84.
112. **Mellqvist U-H, Westin J, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al.** Improved Response Rate with Bortezomib Consolidation After High Dose Melphalan: First Results of a Nordic Myeloma Study Group Randomized Phase III Trial in BLOOD, vol 114, issue 22, pp 221 American Society of Hematology; 2009116

113. **Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner LT Jr, Redei I, Langston AA, et al.** Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2006 mai 15;106(10):2171–80.
114. **G. Fouquet, S. Guidez, V. Richez, T. Systchenko, C. Gruchet, N. Moya, D. Desmier, A. Machet, A. Levy, A. Bobin, F. Sabirou, X. Leleu .**myelome multiple EMC 2017
115. **Stewart AK, Chen CI, Howson-Jan K, White D, Roy J, Kovacs MJ, et al.** Results of a multicenter randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Clin. Cancer Res*. 2004 déc 15;10(24):8170–6.
116. **Reece DE.** Post transplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:197–204.
117. **I. Charlot-Lambrecht, J.-H Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P Eschard.** Appareil locomoteur : Myélome multiple. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14-027-B-10.
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. **P. Casassus.** Traitement du myélome multiple. EMC – Hématologie. Elsevier Masson, 2013, Vol. 8, 1.
120. **D. Vital Durand, C. Le Jeunne.** DOROSZ, Guide pratique des médicaments. s.l. : Maloine, 2015. 978-2-224-03389-7.
121. **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.
122. **Bataille R, Grenier J, Sany J.** Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment—a prospective study of 160 patients. *Blood* 1984;63:468—76.
123. **C. Madrid, B. Jaques, K. Bouferrache, M. Broome.** Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? . *Revue Médicale Suisse*. 2007, 112.
124. **Sonneveld P.** 40 HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Haematologica*. 2009;
125. **Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al.** IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2014; 29;119(13):3003–15.

126. **Durie BG, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 sept;36(3):842-54.111
127. **Bataille R, Durie BG, Grenier J.** Serum beta- microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br. J. Haematol*. 1983 nov;55(3):439-47.
128. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2005 mai 20;23(15):3412-20.
129. **Kyle RA, Rajkumar SV.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 janv;23(1):3-9.
130. **Stéphanie Tardy** Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de myélome multiple en rechute 2012
131. **Charqui Noura** .Profil clinique et paraclinique du myélome multiple en médecine interne. Etude descriptive et analytique à propos de 139 cas.2014
132. **JP.Fernand** High-Dose Therapy and Autologous Blood Stem-Cell Transplantation Compared With Conventional Treatment in Myeloma Patients Aged 55 to 65 Years: Long-Term Results of a Randomized Control Trial From the Group Myelome-Autogreffe
133. **A.Messouber.** L'autogreffe des cellules souche hématopoïétique sans cryoconservation dans le myélome multiple 2020
134. **M. Mayara, S. Barbouch, H. Gaied, S. Hajri, H. Hidri, R. Goucha, F. B. Hmida, H.B. Maiz, et A. Khedher,** « Atteinte rénale au cours du myélome multiple », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, no 5, p. 366-367, 2012.
135. **Ndomocrah.A et al.** Aspects épidémiologiques-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.
136. **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.
137. **Bauduer F, Troussard X, Delmer A.** Facteurs pronostiques du myélome multiple. *Revue de la littérature. Bulletin de Cancer*, 1993, 80 : 1035-1042.
138. **Chkir .S et al.** Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Ann Gerontol* 2010 ; 3(1) : 414.
139. **I.BEN-TEBBA,** « Rein et myélome multiple: Prévalence, facteurs de risque et pronostic», thèse de médecine, Marrakech, 2013.

140. **Chombart.B** et al Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice.A 10-year study of 148 patients older than 55 years
141. **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
142. **Facon T, Avet-Loiseau H, Guillem G, Moreau P, Genevieve F, ZandeckiMet al.** Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001 ; 97 : 1566–1571
143. **Konigsberg R, Zojer 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
144. **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
145. **Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C.** Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001 ; 98 : 2229–2238
146. **Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Kromer E** et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000 ; 95 : 1925–1930
147. **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.
148. **Bernasconi P, Cavgliano PM, Boni M, Astori C, Calatroni S, Giard, et al.** Long-term follow up with conventional cytogenetics and ban 13q14 interphase metaphase in situ hybridisation monitoring monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002;118:545—9.
149. **X. Le Loet**, « Myélome multiple. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement », *Rev. Prat.*, vol. 39, no 15, p. 1353–1358, 1989.
150. **P. Ravaud et C. Roux**, « Os et myélome: Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 293–297, 1993.
151. **C. Touzeau et P. Moreau**, « Imagerie du myélome multiple », *J. Radiol.Diagn. Interv.*, vol. 94, no 2, p. 196–198, 2013.
152. **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.

153. **R. Bataille, C. ALEXANDRE, et D. Chappard**, « L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 60, no 4, p. 261-265, 1993.
154. **Harousseau J.L** Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du Traitement. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1992 ; 42 (7) : 907 -911
155. **C. Parlier-Cuau, R. Brouard, L. Laouisset, S. Touraine, B. Hamzé, D. Petrover, V. Bousson, et J.-D. Laredo**, « Diagnostic d'une lacune de la voûte du crâne », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 80, no 1, p. 44-57, 2013.
156. **Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al.** IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269-77.
157. **Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al.** Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities[t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1949-52.
158. **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F.** Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002;99:1305-13.
159. **P. Moreau et al** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv52-iv61, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx096
160. **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.
161. **Engelhardt M, Udi J, Kleber M, Spencer A, Rocci A, Knop S, et al.** European Myeloma Network: the 3rd Trialist Forum Consensus Statement from the European experts meeting on multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2006-11.
162. **Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al.** Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26:2326-35.
163. **Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al.** Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118:2970-5.
164. **Green, et al.** 2014. A Preclinical Model of CD38-Pretargeted Radioimmunotherapy for Plasma Cell Malignancies. || *Cancer Research* 74 (4): 1179-89

165. **Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J, Keating A.** Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol.* 2007;18(4):623–32
166. **Naumann–Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R.** First–line tandem high–dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high–dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev* ,2012.
167. **Ozaki.S, et al** Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospectivecollaborative study of the Japanese Society of Myeloma Blood Cancer J. 2015 Sep 18; 5:e349
168. **Makni H, Gargouri J.** Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myélome multiple. *La Tunisie médicale*, Décembre 1994 ; 72 (12) : 707–712.
169. **Boukhiri I.** Le myélome multiple en médecine interne (83 cas) Thèse de médecine Rabat. N°130, 1994.
170. **Agoston G, Katrine F, Sören M, Torben P.** The Clinical Course of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Retrospective, Single–Center, Real–World Study,2019
171. **Kayal S, Sharma A, Iqbal S, Tejomurtula T, Cyriac SL, Raina V.** High–dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, using non–cryopreserved peripheral blood stem cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(2):140–7.
172. **Kulkarni U, Devasia AJ, Korula A, Fouzia NA, Nisham PN, Samoon YJ, et al.** Use of Non Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells Is Associated with Adequate Engraftment in Patients with Multiple Myeloma Undergoing an Autologous Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):e31–e5.
173. **Bekadja MA, et al.** Non–cryopreserved peripheral stem cell (pscs) autograft for multiple myeloma and lymphoma in developing countries. *Int J Hematol and Therap.* 2015;1(1):1–6



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة
+05210.1+ +015115+ 8 +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/088

سنة 2021

التكثيف العلاجي بدعم الخلايا الجذعية المكونة للدم في علاج
الورم النقوي المتعدد
(بصدد 36 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/04

من طرف

الآنسة اليعقوبي مريم

المزداة في 1994/09/10 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

التكثيف العلاجي - الورم النقوي المتعدد - الخلايا الجذعية الذاتية - الزرع الذاتي

اللجنة

الرئيس	السيد مودن محمد كريم..... أستاذ في الطب الداخلي
المشرف	السيد هشام الضو..... أستاذ مبرز في علم الدم السريري
الأعضاء	السيد علي زيني..... أستاذ مبرز في الطب الداخلي
	السيد خالد الحمادي..... أستاذ في علم المناعة
	السيد عزيز بازين..... أستاذ في الأنكولوجيا الطبية