



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N°083

MYELOME MULTIPLE

EXPERIENCE DU SERVICE MEDECINE INTERNE HMA HOPITAL MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/05/2017

PAR

Mr EL KHALIFA YOUSSEF

Né le 06/05/1991

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Maladie de Kahler – Plasmocyte – Immunoglobuline monoclonale –Plasmocytome
Pronostic – Evolution

JURY

Mr	M.CHAKOUR Professeur en hématologie	PRESIDENT
Mr.	M.ZYANI Professeur agrégé de Medecine interne	RAPPORTEUR
Mr	I.TAZI Professeur agrégé en hématologie	JUGES
M ^{me}	L.BENJILALI Professeur agrégé de Medecine interne	
Mr.	A.BOUKHIRA Professeur agrégé de biochimie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

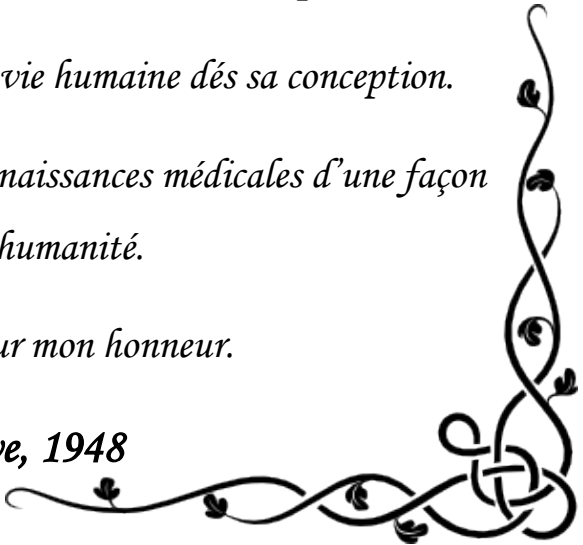
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses

ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie

BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DÉDICACES

«Il y a dans la vie des instants de bonheur qu'aucun poème ne peut résumer»

Jean Tétreau.



"Permits à mon sourire de t'offrir ma tendresse, permits à ma main de t'apporter du doux, permits à mon regard de te dire ton importance et accepter ainsi ma gratitude au cadeau de ta présence."

Jacques Salomé

Je dédie cette thèse ... 

A MON TRÈS CHER PÈRE MOHAMED EL KHALIFA

A celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire...sans jamais te plaindre.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE AICHA KAMILI

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A une personne qui m'a tout donné sans compter.

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour,
le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser
tous les malheurs passés.*

*Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais
encore besoin de ton amour*

*. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à
mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le
fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

*Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta
générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je
suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes
études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage
de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue
vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je
te dois*

A MON TRÈS CHER GRAND PÈRE : ABOUKACEM

Mohammed

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A LA MEMOIRE DE MA GRANDE MERE : HABIBA

KAMILI.

Toi qui nous a quitté voilà bientôt 7 ans ; tu restes présentes dans nos cœurs et pour tant de moments passés à tes cotés, je ne saurais jamais te remercier, après une existence si agitée a veiller sur nous au lieu de penser à ton bonheur, puisse tu te reposer en paix désormais. je prie Dieu Tout Puissant de lui accorder Sa sainte miséricorde, de l'accueillir en Son vaste paradis.

A Ma Très Chère Sœur : MARIAM EL KHALIFA

Que ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui je peux compter. Je te souhaite tout le bonheur et le succès.

A Mon Très Cher Frère : YASSINE EL KHALIFA

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi un frère et un ami sur qui je peux compter. Je te souhaite tout le bonheur et le succès

A la mémoire de :

Mon grand-père : MOHAMED EL KHALIFA

Ma grand-mère : FATNA EL KHALIFA

Puisse Dieu le tout puissant vous avoir en sa sainte Miséricorde.

*A MES GRANDS AMIS : SOUFIANE ARBIT ; ABDELALI JALAL
, CHIKI YOUNES , CHAIB HAMZA , KHAOUA DEHBI , MEHDI
MEJGHIGHI .*

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

A Ma Très chère : BTISSAM ZAOUIA

*Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.
A mes oncles et tantes paternels et leurs petites familles
En témoignage de gratitude et d'attachement.*

A mes cousins et cousines

Moulay mehdi, moulay youness , sidi aead , moulay yassir

Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

*A tous mes amis sans exception et surtout : SALOUA ABBASSI ,
ZAINAB CHARAFI , SALMA KAAB , MUSTAPHA IDBIHI , GHITA
EL GHOUAT*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez
trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes
sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et
de bonne santé.*

A tous ceux que j'ai omis de citer :

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons
passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.*



REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président de Thèse :
Monsieur le Professeur Mohammed CHAKOUR Professeur d'hématologie
Chef de pôle des laboratoires et de pharmacie à l'HMA-Marrakech

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse Monsieur le Professeur :
HASSAN QACIF

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux.

Malheureusement et avec grand regret vous n'avez pas pu continuer vu votre engagement et vos responsabilités, vous avez répondu sans hésitation à l'appel de la nation au service de l'humanité vous êtes partis en mission humanitaire en Afrique, nous vous souhaitons un bon séjour et plein succès dans votre mission et nous vous souhaitons un bon retour parmi nous.

Veillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le professeur Mohammed ZYANI
Professeur agrégé de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de
Marrakech

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de prendre le relais de ce travail et avoir vérifier à son élaboration avec patience et disponibilité. Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Abderrahman BOUKHIRA
Professeur agrégé de biologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr.LAILA BENJILALI

Professeur agrégé de médecine interne

Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A Notre Maître et Juge de Thèse Monsieur le Professeur:ILIAS TAZI

Professeur agrégé en hématologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse. Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple. Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères

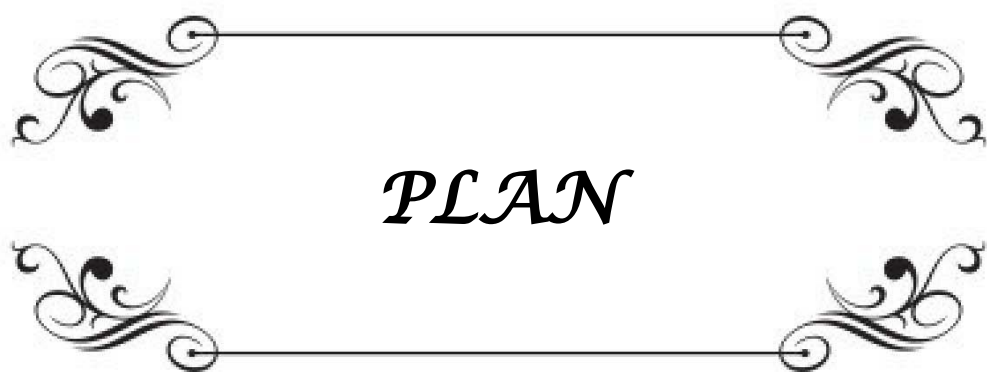
ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AEG	:	Altération de l'Etat Général
ASCT	:	Autologous Stem Cell Transplant
Bcl-2	:	Cell Lymphoma
CSP	:	Cellules Souches Périphériques
CSM	:	Cellules Souches mésenchymateuses
CDT	:	Cyclophosphamide– Dexaméthasone– Thalidomide
CRP	:	Protéine CRéactive
CLL	:	Chaîne légère libre
CKS1B	:	Cyclin Kinase Subunit 1B
DKK1	:	Dickkopf1
DDP	:	Délai de progression
DDC	:	Délai de consultation
Del 13	:	Délétion du chromosome 13
EPP	:	Électrophorèse des protéines plasmatiques
EPS	:	L'électrophorèse des protéines sériques
FGF-1	:	Fibroblast growthfactor-1
FISH	:	Fluorescent insituhybridization
GB	:	GlobuleBlanc
GMSI	:	Gammapathie monoclonal de signification indéterminée .
GEP	:	gene expression programming
Hb	:	Hémoglobine
IFN	:	Interferonalpha
IFPS	:	immunofixation des protides sérique
IGF-1	:	Insulin GrowthFactor-1
Ig	:	Immunoglobuline
IgH	:	Chaîne lourde d'Immunoglobuline IL Interleukine
Igm	:	Immunoglobuline Monoclonale

IL	:	interleukine
IL6	:	interleukine6
IMWG	:	International Myeloma Working Group
IR	:	Insuffisance rénale
IRM	:	Imagerie par ResonanceMagnétique
ISS	:	International Staging System
IV	:	Intraveineuse
LB	:	lymphocyte B
LCMM	:	Lignée Cellulaire du Myélome multiple
LDH	:	Lactate déshydrogénase
MGUS	:	Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
MM	:	MyélomeMultiple
MMCL	:	Myélome multiple à chaînes légères
MO	:	Moelleosseuse
MP	:	Melphalan–Prédnisone
MPT	:	Melphalan– Prednisone–Thalidomide
MS	:	Maladie stable .
MP	:	Maladie progressive .
NFS	:	Numération formule sanguine
OPG	:	Ostéoprotégérine
PBJ	:	Protéinurie deBenceJones
PQ	:	Plaquettes
RANK	:	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	:	Receptor Activator of NF- κ BLigand
RC	:	Réponsecomplète
RKL	:	rapport kappa lambda
RCS	:	Réponse complète stricte
RP	:	Réponse partielle

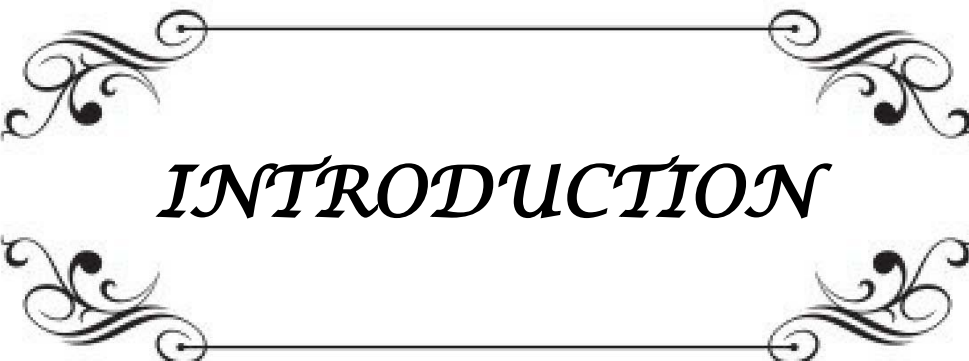
SG	:	Survie Globale
SSP	:	Survie Sans Progression
SSM	:	smoldering multiple myeloma
TBRP	:	Très bonne réponse partielle
TGFβ	:	Transforming growth factor β
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
TRAIL	:	TNF-Related-Apoptosis-Inducing Ligand
VAD	:	Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone
VCD	:	Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone
VTD	:	bortézomib, thalidomide et dexaméthasone
VD	:	Bortezomib -Dexaméthasone
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VGM	:	volume globulaire moyen
VRD	:	Bortezomib -Lenalidomide-Dexaméthasone
VTD	:	Bortezomib - Thalidomide-Dexaméthasone
VS	:	Vitesse de Sédimentation



INTRODUCTION_	1
PATIENTS & METHODES	4
I. PATIENTS	5
II. METHODES	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	6
3. Recueil des données	6
4. Paramètres étudiés	6
5. Analyse des données	8
RESULTATS	9
I. Profil démographique	10
1. Age	10
2. Sexe	10
3. Comorbidités	11
II. Profil Clinique	12
1. Le délai diagnostic	12
2. Mode de recrutement	12
3. Circonstances de découverte	12
4. Manifestations cliniques	13
III. Profils biologiques	15
1. Données biochimiques	15
2. Données hématologiques et anatomopathologiques.	19
IV. Aspects radiologiques	21
V. Classification pronostique	25
VI. Prise en charge thérapeutique	26
VII. Profil évolutif	28
DISCUSSION	30
Rappel	31
I. Immunoglobulines	31
1. Définition	31

2. Propriétés	31
3. Structure et types des immunoglobulines	32
4. Méthodes diagnostiques	34
II. Myélome multiple	37
1. Généralité,Historique	37
2. Epidemiologie	37
3. Physiopathologie	39
4. Conséquences cliniques et physiopathologie de l'expansion clonale myélomateuse	46
5. Critères diagnostiques du myélome multiple	52
6. Critères pronostiques	54
7. Prise en charge thérapeutique	58
8. Réponse thérapeutique	73
DISCUSSION DES RESULTATS	75
I. ASPECT EPIDEMIOLOGIQUES	75
1. Incidence	76
2. Age	76
3. Sexe	77
4. Comorbidités	77
II. Profil clinique	78
1. Le délai diagnostic .	78
2. Circonstances de découverte	78
3. Manifestations cliniques	79
III. Profils biologiques	83
1. Données biochimiques	83
2. Données hématologiques et anatomopathologiques.	87
IV. Aspects radiologiques	91
V. Classification pronostique	95
VI. Prise en charge thérapeutique et profil évolutif sous traitement	96
CONCLUSION	100

RÉSUMÉS	102
ANNEXES	106
BIBLIOGRAPHIE	112



INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une affection maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse , Avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) [1].

Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation de plasmocytes malins dans la moelle osseuse, entraînant :

- Un dysfonctionnement de la moelle osseuse, essentiellement reflété par l'anémie et/ou une leucopénie et unethrombopénie.
- La destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelleosseuse.
- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou lesurines.
- Une immunodépression, essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines et une susceptibilité accrue aux infections.

Il représente 1 à 2% de l'ensemble des cancers [2] ; 80 % des gammopathies monoclonales malignes et environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes [3].

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le myélome multiple peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans [4] ; 5 000 nouveaux cas de myélomes multiples sont diagnostiqués en France chaque année dont 54% chez l'homme [5].

Les connaissances sur l'épidémiologie descriptive du MM au Maroc sont rares, Plusieurs études ont été faites à l'échelon de certaines villes mais restent éparpillées. La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-delà de dix ans[6].

Il survient souvent suite a une MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) ou un myélome asymptomatique (smoldering multiple myeloma (SMM)). Avec un risque respectif de l'ordre de 1% [6] et de 10 à 20% par an [7]. L'étiologie du MGUS, SMM et du MM est sujette d'enquêtes récentes qui ont révélé la contribution de plusieurs facteurs parmi lesquels on trouve : la Race qui semble-t-il joue un rôle étant donné la prévalence des MGUS chez les Afro-Américains et les Noirs d'Afrique et qui est selon certaines études deux à trois fois supérieure à celle de la population générale aux Etats-Unis [8] D'autres facteurs de risque identifiés pour MGUS incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'exposition aux pesticides, et des antécédents familiaux de MGUS ou MM [9] [10]. Des études plus récentes confirment le rôle de facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du myélome multiple et ses états précurseurs[11] .

Nous rapportons une étude rétrospective de dix observations de myélome multiple colligés au sein du service de Medecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech , sur une période de trois ans (2013–2016)

Le but de cette étude est de dresser le profil clinique, radiologique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de myélome multiple et d'établir les facteurs pronostiques. Le deuxième volet de ce travail comprend une étude comparative de ces caractéristiques avec d'autres séries de myélome.



Patients et Méthodes

I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur dix cas de MM, étalée sur une période de 3 ans de janvier 2013 à décembre 2016, réalisée au sein du service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans ces études :

- ✚ Ayant été hospitalisés au service de medecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.
- ✚ Entre janvier 2013 et décembre 2016.
- ✚ Les patients avec un dossier médical complet, ayant ainsi bénéficié des examens biologiques suivants : hémogramme avec frottis sanguin , dosage de la CRP, mesure de la vitesse de sédimentation, bilan phosphocalcique , fonction rénale , protidémie , albuminémie , électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires , dosage pondéral des différentes fractions d'immunoglobulines , β 2- microglobuline ,myélogramme parfois biopsie avec étude anatomopathologiques
- ✚ Dont l'analyse des critères cliniques biochimiques cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic et au suivi de myélome multiple, répondant aux critères (IMWG) L'International Myeloma Working Group [12].

2. Critères d'exclusion

Les autres types des hémopathies malignes ont été exclus de notre étude.

Les autres dossiers de myélome multiple qui ne répondent pas aux nouveaux critères IMWG 2014 de diagnostic et suivi du myélome ont été exclus.

3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par analyse du registre du service de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, suivis pour myélome multiple . 10 observations sont étudiées et analysées. Les dossiers incomplets ou inexploitable sont systématiquement exclus de l'étude.

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation (Annexe2) et intégrés dans une base de données informatique.

4. Paramètres étudiés

Pour chaque dossier exploitable nous avons étudié:

a. Données démographiques:

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

b. ATCD personnels et familiaux:

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

c. Données cliniques :

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

d. Données biologiques

✓ **Hémogramme :**

Tous les éléments de la formule sanguine ont été précisés :

Le taux de l'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], le taux des globules blancs [GB], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes, les monocytes, et le taux de réticulocytes.

✓ **Bilans inflammatoires.**

La vitesse de sédimentation [vs] et la c réactive protéine [CRP].

✓ **La calcémie corrigée**

selon la formule suivante $\text{Calcémie en (mg)} + (40 - \text{Albumine en (g)})$

✓ **La fonction rénale**

Urée et créatinine, clairance de la créatinine selon cockroft , protéinurie de 24h.

✓ **Bilan protidique**

L'électrophorèse des protéines [EPP], L'immunofixation des protéines sériques et urinaires [IFPP], le dosage pondéral des immunoglobulines , dosage des chaines légères , calcul du rapport kappa/lambda (k/l).

e. Données cytologiques :

✚ Frottis sanguin

✚ Frottis médullaire ou myélogramme.

f. données anatomo-pathologiques

✚ La biopsie ostéo-médullaire

✚ La biopsie d'un éventuel processustumoral

g. Données radiologiques :

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

h. Modalités thérapeutiques :

- ✚ Chimiothérapie –immunothérapie –radiothérapie.
- ✚ Autogreffe des cellules souches hématopoeitiques.
- ✚ Soins de support.

i. Evolution et Pronostic :

Evolution

- ✓ La réponse aux traitements : critères de réponse IMWG
- ✓ La survenue du décès en précisant les circonstances
- ✓ le nombre de perdus de vue.

Pronostic

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

5. Analyse des données

L'analyse des données est effectuée en utilisant le logiciel l'Excel 2007. Nous avons effectuée une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts.

RESULTATS

I. Profil démographique :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients est de 61.7 ans avec des extrêmes allant de 49 à 70 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans (Figure1).

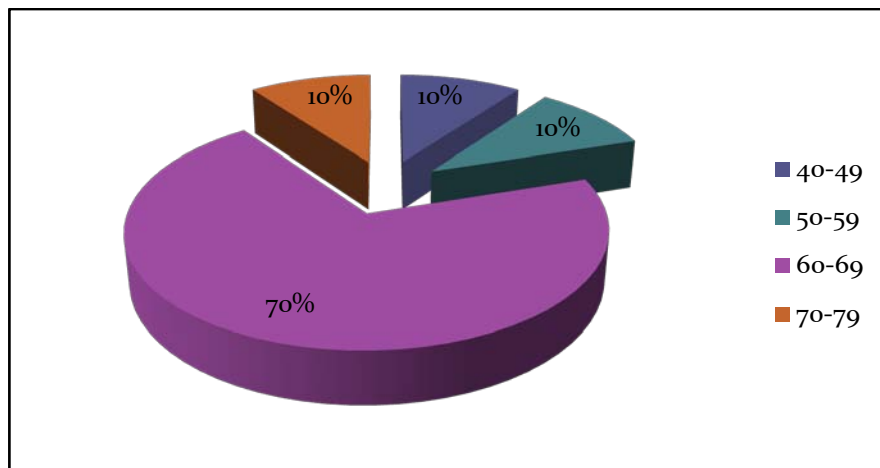


Figure 1: Répartition selon les tranches d'âge

2. Sexe :

Notre série a compris 6 hommes et 4 femmes soit respectivement 60% et 40%. Le sexe ratio H/F est 1,5 (Figure 2).

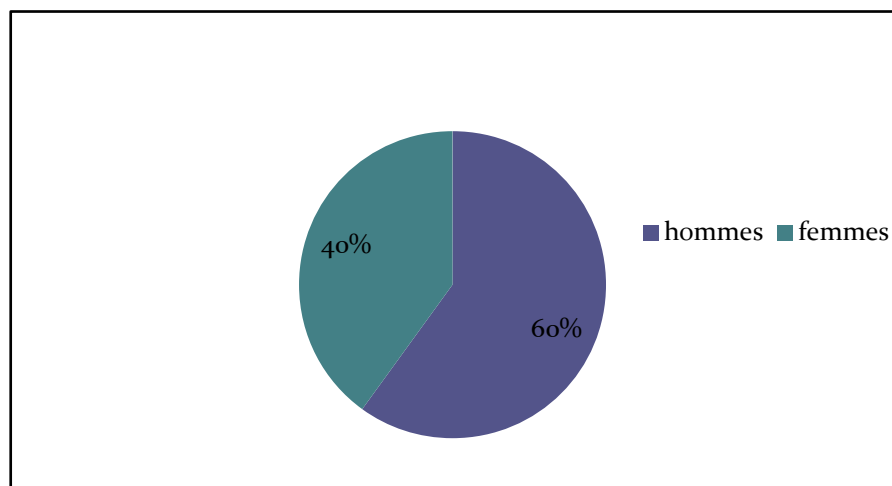


Figure 2: Répartition selon le sexe

3. Comorbidités :

- Une HTA a été notée chez 5 patients.
- Un diabète a été objectivé chez 2 patients.
- Le tabagisme chronique a été noté chez 4 patients.
- La notion de prise d'herbes médicinales a été notée chez 2 patients.
- La notion de prise d'AINS a été retrouvée chez 2 patients .

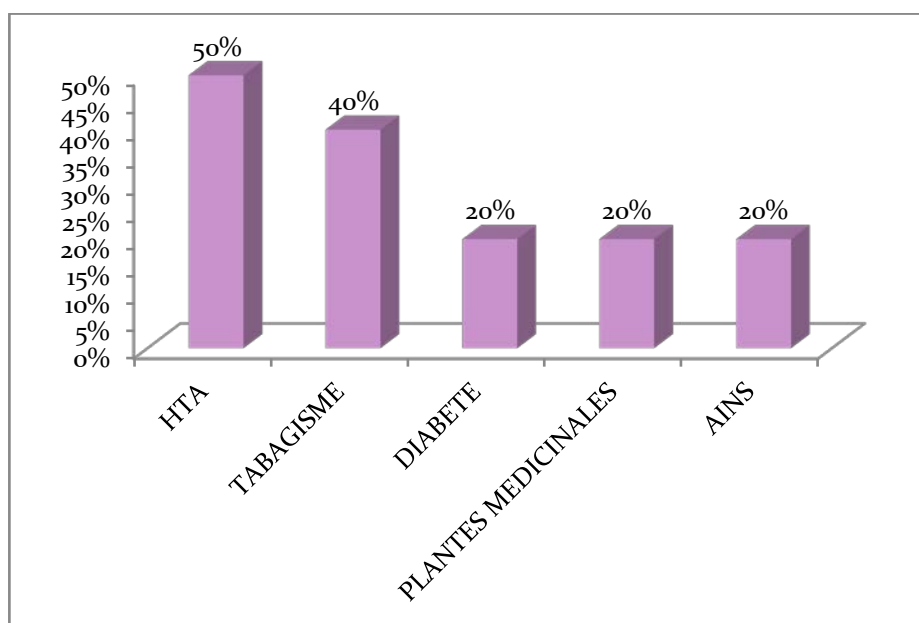


Figure 3 : Antécédents médicaux et toxiques

II. Profil clinique :

1. Le délai diagnostic.

Le délai médian entre le premier symptôme et le diagnostic était de 1 an [2 mois– 2ans].

2. Le mode de recrutement.

quatre de nos malades étaient hospitalisés en médecine interne par le biais de la consultation, deux ont été référés des urgences, deux ont été transférés du service de neurochirurgie, un patient a été transféré du service de la cardiologie ,le dernier malade a été adressé par un médecin ORL .

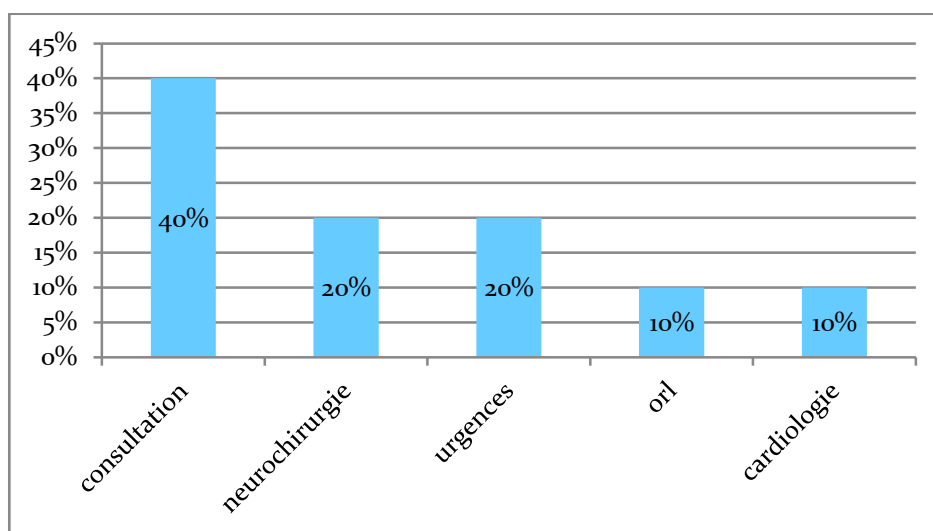


Figure 4 : mode de recrutement.

3. Circonstances de découverte :

Les douleurs osseuses ont été révélatrices de la maladie dans six cas soit 60 % des patients, les autres patients ont révélé leur maladie par une complication :pneumopathie récidivante , des fractures pathologiques, un cas a été révélé par un plasmocytome de la base de la langue (Tableau 1).

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

Motif d'hospitalisation	Nombre de	Pourcentage
Douleurs osseuses	6	60%
pneumopathie	1	10%
Bilan étiologique d'une fracture vertébrale	1	10%
Masse sternale	1	10%
Plasmocytome de la base de la langue	1	10%

4. **Manifestations cliniques :**

4.1 Les manifestations générales :

Les signes généraux sont fréquents, retrouvés dans 4 cas soit 40%. Ils sont représentés par l'amaigrissement dans 100% et la fièvre en dehors de toute infection dans 50% des cas.

4.2 Les manifestations osseuses .

Les manifestations osseuses sont objectivées chez 10 patients soit 100%. Nous avons regroupé ci-dessous les différentes atteintes osseuses retrouvées.

Tableau II: répartition des différentes atteintes osseuses

Atteintes osseuses	Nombres de cas	Pourcentage
Douleurs osseuses	8	57.14%
Tuméfactions osseuses	4	28.57%
Fractures sur os pathologiques	2	14.28%

Nous relevons que les douleurs osseuses sont les plus fréquemment retrouvées (8 cas soit 57.14%).

Les tuméfactions osseuses viennent en deuxième position, siégeant à différents niveaux :
1 cas au niveau vertébral ; 1 cas au niveau du genou droit ; 2 cas au niveau du sternum .

4.3 Les manifestations hématologiques.

Les manifestations hématologiques sont notées chez 8 patients soit 80% dominées par le syndrome anémique, constatées dans 4 cas soit 40%, représentées essentiellement par la pâleur cutanéomuqueuse et l'asthénie.

4.4 Les manifestations infectieuses.

Le syndrome infectieux a été observé dans 5 cas soit 50%, de localisation différente. Il s'agit d'un cas de pneumopathie récidivante, 3 cas d'infection urinaire à *Escherichia coli*, et 1 cas de sepsis bactérien d'origine indéterminé.

4.5 Les manifestations neurologiques :

Les signes neurologiques ont été notés dans 3 cas soit 30%; 1 cas sous forme de compression médullaire incomplète au niveau T4, 1 cas sous forme d'une radiculalgie S1, un autre cas sous forme de dysesthésies et paresthésies des quatre membres.

4.6 Les manifestations rénales.

Les manifestations rénales sont représentées surtout par l'insuffisance rénale qui a été notée dans 3 cas soit 30%.

4.7 Les manifestations liées à l'hypercalcémie.

L'hypercalcémie a été notée dans 3 cas soit 30%.

Les signes cliniques liés à l'hypercalcémie ont été observés dans 1 cas sous forme de nausées, vomissements et déshydratation.

Ci-dessous un graphique qui montre le regroupement des différents signes vus au cours de notre série :

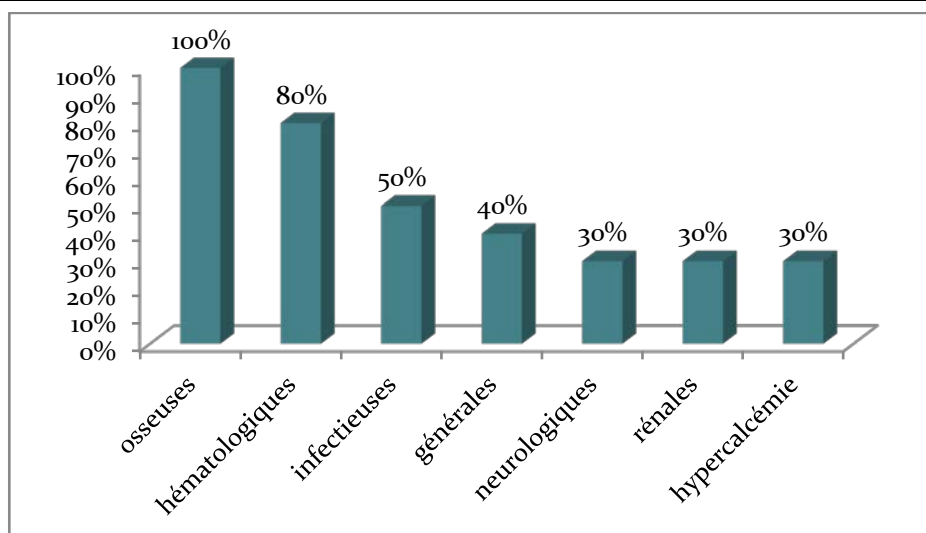


Figure n°5 : Répartition des différentes manifestations cliniques

III. Profils biologiques:

1. Données biochimiques :

1.1 Le taux de protides:

L'hyperprotidémie a été notée dans 6 cas, soit 60% des cas .

Tableau III : Répartition des patients en fonction de la protidémie

Protidémie (g/l)	Prot < 80	80<prot<100	>100
Nbre de cas	1	2	3
Pourcentage (%)	16.66%	33.33%	50%

1.2 L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) :

Un pic monoclonal a été retrouvé chez 7 patients, soit 70% des cas, avec migration dans la zone des gammaglobulines dans 85.71% des cas. L'hypogammaglobulinémie a été rencontrée chez 1 patient (10%).

Tableau IV : Répartition selon l'aspect électrophorétique

EPS	Pic γ	Pic β	Hypo γ	Pic α_2	Normale
Nbre de cas (n=10)	6	1	1	0	1
Pourcentage (%)	60	10	10	0	10

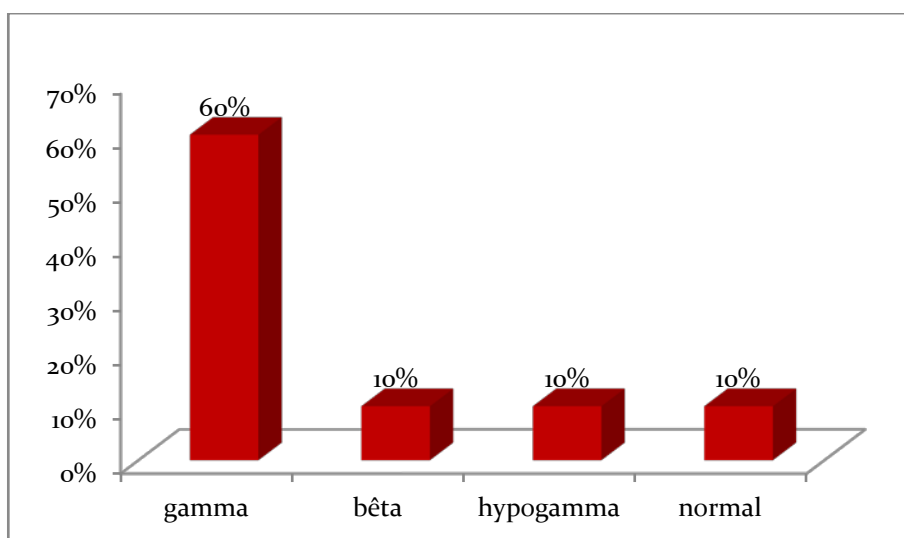


Figure 6 : Répartition selon l'aspect électrophorétique

1.3 Immunofixation des protéines sériques et urinaires :

L'IgG était l'immunoglobuline monoclonale la plus dominante dans notre série chez 6 cas, soit 60% des cas, avec prédominance de l'IgGkappa.

Tableau V : Répartition selon les résultats de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	Ig M	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Nbre de cas (n=10)	6	1	0	0	2	1
Pourcentage (%)	60	10	0	0	20	10

Tableau VI: Répartition selon le type de chaîne légère.

Type de la chaîne légère	Type kappa	Type lambda	Rapport kappa/Lambda
Nombre de cas (n=10)	6	3	2
Pourcentage du total (%)	60	30	2

1.4 Dosage pondérale :

Le dosage pondéral des protéines sériques a permis de confirmer la fréquence de l'IgG.

Tableau VII : Répartition selon le dosage pondéral

Dosage pondéral	IgG>30 g/l	IgA>20 g/l	Chaines légères	Normal
Nbre de cas (n=10)	6	1	2	1
Pourcentage (%)	60	10	20	10

1.5 La Protéine C réactive (CRP) :

La CRP était élevée chez 3 patients, soit 30% des cas.

1.6 Taux d'albumine :

Tableau VIII: Répartition des patients selon le taux d'albumine

Taux d'albumine (g/l)	<35	> 35
Nbre de patients (n=10)	8	2
Pourcentage (%)	80	20

1.7 La calcémie :

L'hypercalcémie a été notée chez 4 patients, soit 40% des cas.

Tableau IX: Répartition des patients selon la calcémie

Calcémie (mg/l)	Ca<105	105<Ca<120	>120
Nbre de cas (n=10)	6	2	2
Pourcentage (%)	60	20	20

1.8 La fonction rénale :

L'insuffisance rénale a été notée chez 4 patients, soit 40% des cas.

Tableau X Fonction rénale des patients.

	Créatinine<20 mg/l	Créatinine >20 mg/l
Nbre de cas (n=10)	6	4
Pourcentage (%)	60	40

1.9 La bêta-2-microglobuline :

La β 2-microglobuline, est illustrée dans le tableau suivant.

TableauXI: Répartition en fonction de la β 2-microglobuline

β 2-microglobuline (mg/l)	<3,5	3,5< β 2m<5,5	$\geq 3,5$
Nombre de cas (n=10)	3	1	6
Pourcentage (%)	30	10	60

2. Données hématologiques et anatomopathologiques.

2.1 Vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure:

La VS était accélérée chez tous nos patients, 30% des VS étaient supérieures à 100 mm à la 1^{ère} heure.

Tableau XI : Répartition en fonction de la VS.

VS (mm à la 1 ^{ère} heure)	10<VS<50	50<VS<100	>100
Nbre de cas (n=10)	4	3	3
Pourcentage (%)	40	30	30

2.2 Données de l'hémogramme :

2.2.1 Le taux d'hémoglobine (Hb) :

L'anémie a été observée dans 8 cas soit 80%. Cette anémie est normochrome normocytaire chez 5 cas soit 62.5 %, normochrome macrocytaire dans 3 cas soit 37.5% .

Tableau XII : Répartition selon le taux d'Hb.

Taux d'Hb (g/dl)	5<Hb<7	7<Hb<10	10<Hb<12
Nbre de cas (n=8)	1	6	1
Pourcentage (%)	12.5	75	12.5

2.2.2 Le taux de globules blancs :

L'hyperleucocytose a été notée chez 1 patient, soit 10% des cas. 1 cas de leucopénie a été retrouvé (il s'agit d'une pancytopenie).

Tableau XIII : Répartition selon le taux de GB.

Taux de globules blancs (G/l)	GB<4 G/l	4<GB<10 G /l	GB>10 G/l
Nbre de cas (n=10)	1	8	1
Pourcentage (%)	10	80	10

2.2.3 Le taux de plaquettes :

La thrombopénie a été retrouvée chez 2 patients, soit 20% des cas.

Tableau XIV: Répartition en fonction du taux de PQ.

Tx de PQ (G/l)	<150	PQ>150
Nbre de cas (n=10)	2	8
Pourcentage (%)	20	80

2.3 Le myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients. Il était concluant avec un taux de plasmocytes supérieur à 10% chez 8 patients, soit 80% des cas.

Tableau XV: Répartition en fonction du taux de plasmocytes dystrophiques.

Taux de plasmocytes	10-30%	30-60%	>60%	Diluée
Nbre de cas (n=10)	4	3	1	2
Pourcentage (%)	40	30	10	20

Tableau XVI : Répartition en fonction de la morphologie des plasmocytes.

	Plasmocytes dystrophiques	Plasmocytes d'allure normale
Nombre de cas(n=10)	9	1
Pourcentage (%)	90	10

2.4 Biopsie ostéo-médullaire :

La BOM a été réalisée chez 2 patients (20%) car le myélogramme était non informatif.

2.5 La biopsie osseuse.

- La biopsie d'une tuméfaction du genou droit a montré la présence de plasmocytome malin (1 cas) .
- Une biopsie de la lésion ostéolytique de S1 a posé le diagnostic de plasmocytome malin (1cas).

2.6 Autres biopsies

la biopsie de la lésion de la base de la langue a posé le diagnostic du plasmocytome extra-osseux dans un cas .

IV. Aspects radiologiques :

Les anomalies radiologiques ont été retrouvés dans 8 cas soit 80%. La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique de siège différent surtout au niveau de la voûte crânienne, le bassin, les os longs et le rachis.

L'atteinte du crâne a été constatée dans 6 cas soit 60 % sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.

Tableau XVII: répartition des lésions radiologiques du crâne

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Lésions lytiques	6	60%
Absence de lésion Rx	4	40%

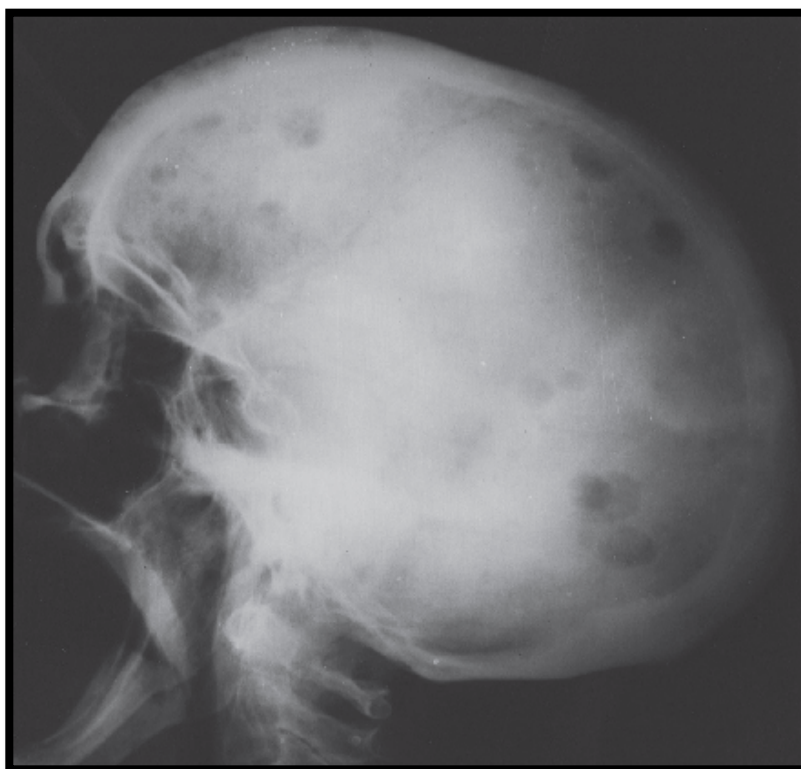


Figure 7: Lésions bien définies « à l'emporte-pièce » sont observées dans la voûte crânienne.

L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 8 cas soit 80% le signe radiologique le plus fréquent est le tassement vertébral.

Tableau XVIII: répartition des lésions radiologiques du rachis

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Fracture vertébrale	3	30%
Déminéralisation osseuse diffuse	3	30%
Remaniement arthrosiques	2	20%
Absence de lésion Rx	2	20%

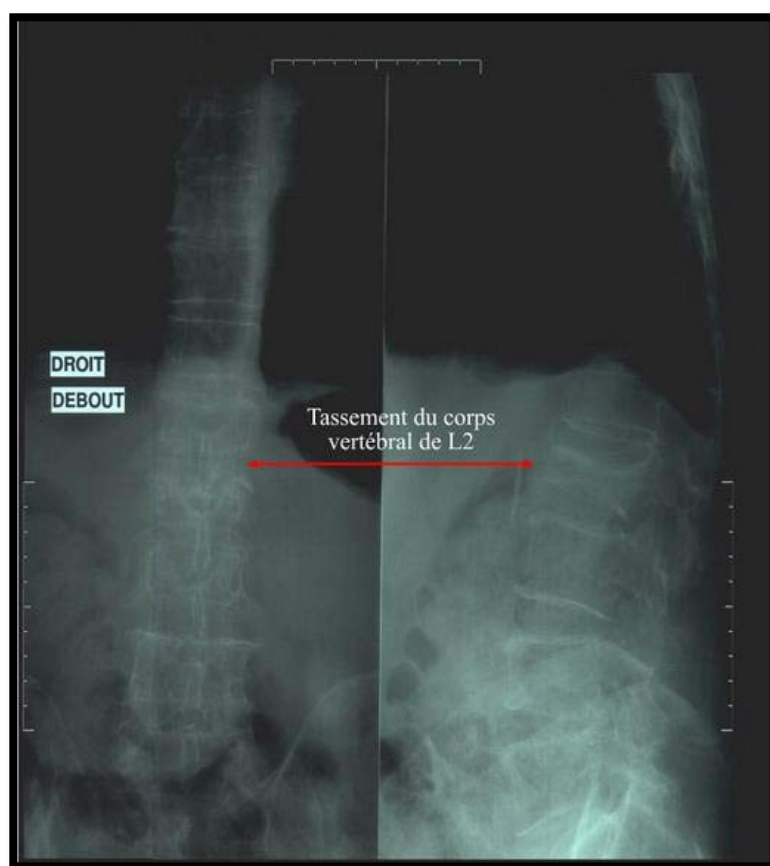


Figure 8 : Radiographies standard du rachis lombaire face + profil

L'atteinte du bassin a été observée dans 1 cas sous forme de lésions lacunaires tissulaires sacrées s'étendant au canal lombaire et aux deux os iliaques objectivés par l'IRM médullaire.

L'atteinte des os longs a été notée dans 4 cas sous forme de lacunes et dans 1 cas on a noté une fracture au niveau de l'humérus droit .

Tableau XIX: répartition des lésions radiologiques des os longs

Lésions radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Lacunes avec soufflure	4	40%
Fracture pathologique	1	10%
Absence de lésion	5	50%

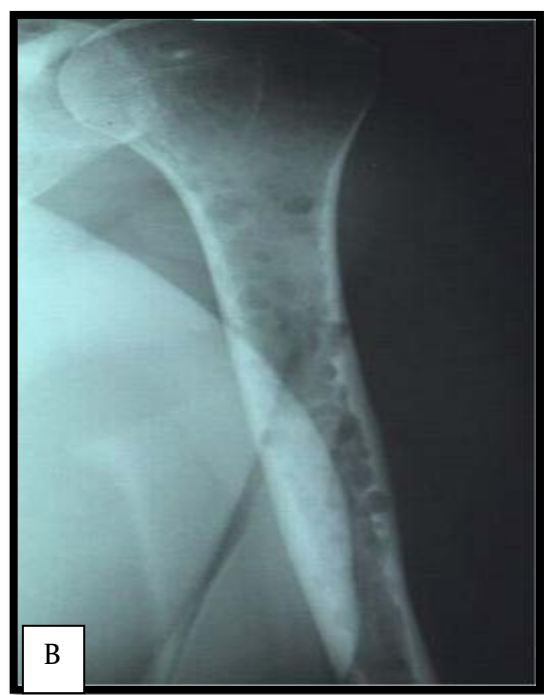


Figure 9 : Lésions géodiques et multilacunaires des os longs

- A) Humérus
- B) fémur

L'IRM a objectivé une image en faveur d'un plasmocytome de la base de la langue dans 1 cas.

La radiographie pulmonaire a objectivée une cardiomégalie dans 1 cas .

La tomodensitometrie thoracique a révéleé dans 1 cas des foyers de condensation alvéolaire antérieurs des lobes supérieurs avec des opacités pseudo alvéolaires.

V. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE :

Nous avons classé nos patients selon la classification de Durie et Salmon.

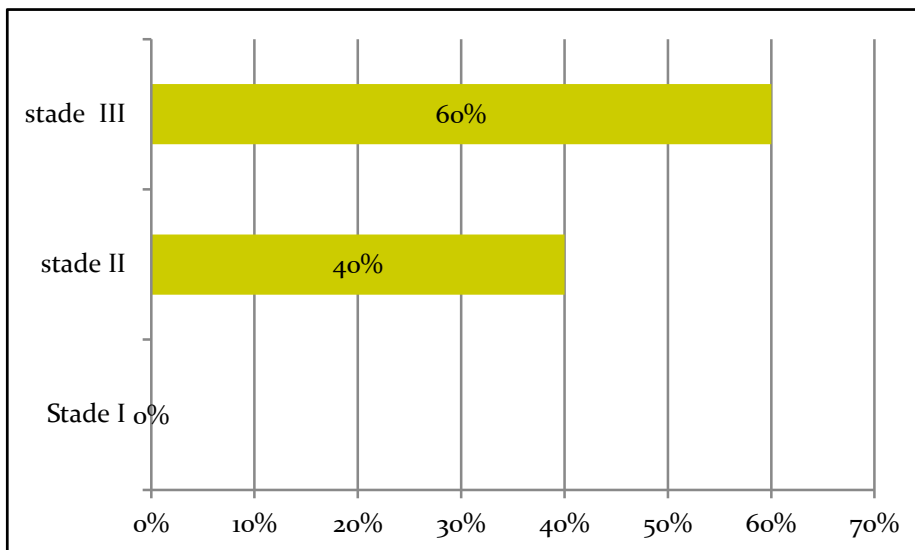


Figure 10 : Répartition des malades selon la classification de DURIE et SALMON.

Nous avons également utilisé le score international ISS (InternationalStagingSystem)pour reclasser nos patients.

Tableau XX : Répartition des patients selon le score ISS

Stade	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Nbre de patients (n=10)	2	3	5
Pourcentage (%)	20%	30%	50%

VI. Prise en charge thérapeutique :

L'objectif du traitement était d'obtenir une réponse complète (RC) chez tous nos patients afin de prolonger leur survie. Nous avons scindé nos patients en deux groupes:

- Les patients éligibles à l'ASCT (Autologous Stem Cell Transplant)(8 patients) .
- Les patients non éligibles à l'ASCT(Autologous Stem Cell Transplant)(2patients) .

1. Traitement des patients éligibles à l'ASCT:

Les patients cibles étaient âgés de moins de 65 ans, ne présentant pas de contre-indications à l'intensification.

Nous avons adopté chez ce groupe les schémas thérapeutiques suivant:

- 7 patients soit 87.5% ont reçus Une induction, par 3–4 cures selon le protocole VTD (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) , 1 patient soit 12.5% a reçu une induction par 6 cures selon le protocole CDT(cyclophosphamide ,dexaméthasone,thaliodomide)–Bortézomibe était en rupture (probleme ATU)–dans le but d'obtenir une réduction tumorale satisfaisante avant la mobilisation deCSP (CellulesSouchesPériphériques).

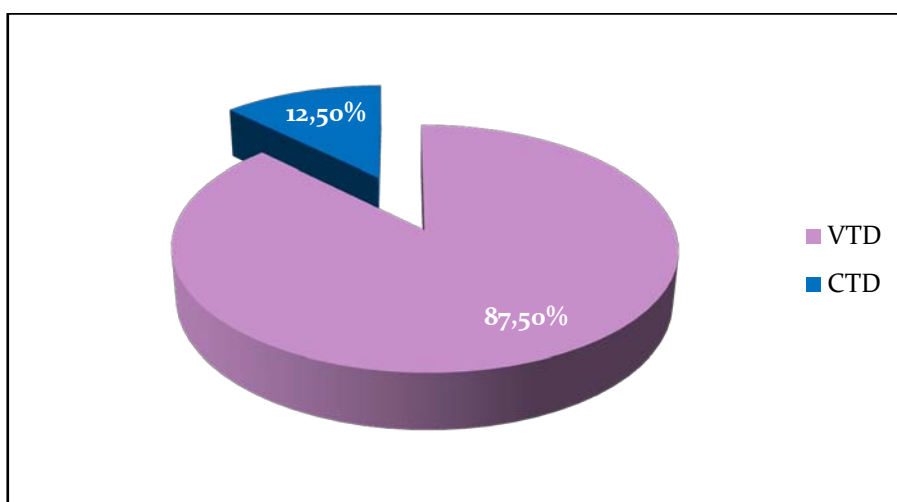


Figure 11 : Protocoles de chimio-induction utilisés.

Une intensification par Melphalan haute dose (200mg/m²) suivie d'une ACST.

Une réévaluation est réalisée à mi-chemin et en fin de traitement chez tous nos patients.

8 patients (80%) étaient éligibles à l'ASCT , 6 patients ont bénéficié d'une ACST soit 60% des cas ; 1 patient a refusé , 1 patient n'a pas pu bénéficier vu l' echec de Mobilisation de cellules souches à 2 reprises et la non disponibilité du plerixafore (MOZOBIL) pour Mobilisation de cellules souches

2. Traitement des patients non éligibles à l'ACST :

2 patients étaient non éligibles à l'ASCT.

Les 2 patients ont bénéficié du Protocole MPT (melphalan, prednisone et thalidomide).

VII. Profil évolutif :

1. Evolution des patients éligibles à l'ASCT:

L'évolution des 8 patients éligibles à l'ASCT est représentée dans les tableaux suivant selon les critères de réponse IMWG .

1.1 Evolution des patients éligibles à l'ASCT mais non autogreffés

L'évolution des patients éligibles a l'ASCT mais non autogreffés , il s'agit de deux cas 1 patient a refusé , et l'autre patient n'a pas pu bénéficié vu l'echec de mobilisation de cellules souches , les deux patients ont été classé TBRP (Très bonne réponse partielle) selon la classification IMWG .

1.2 Evolution des patients éligibles à l'ASCT et autogreffés

1.2-1 Post induction

Tableau XXI: Evolution des patients éligibles à l'ASCT et autogreffés en post induction selon les critères IMWG

Evolution	RC (réponse complète)	RCS (réponse complète stricte)	TBRP (Très bonneréponsepartielle)	RP (réponse partielle)	MS (maladie stable)	MP (maladie progressive)
Nombre de cas (n=6)	0	0	3	2	0	1
pourcentage	0	0	50%	33%	0	16.33%

1.2-2 Post ASCT

Tableau XXII : Evolution des patients éligibles à l'ASCT et autogreffés en post ASCT selon les critères IMWG

Evolution	RC	RCS	TBRP	RP	MS	MP
Nombre de cas (n=6)	2	0	2	1	1	0
pourcentage	33.33%	0%	33.33%	16.33%	16.33%	0%

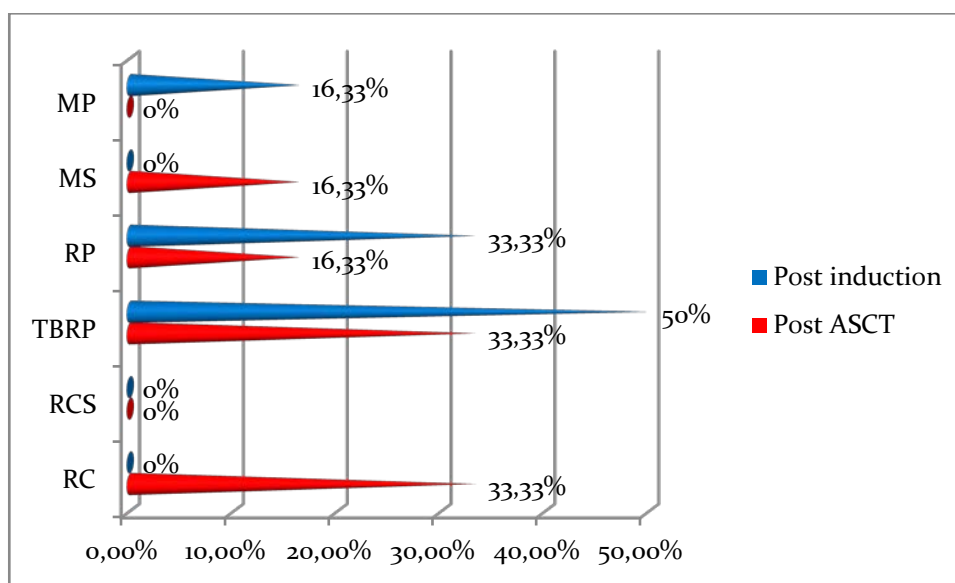


Figure 12 : Evolution des patients éligibles à l'ASCT et sous traitement en post induction et en post ASCT selon les critères de réponse IMWG.

2. Evolution des patients non éligibles à l'ASCT :

- Deux patients traités selon le protocole MPT.

Tableau XXIII Evolution des patients non éligibles à l'ASCT (n=2)

Evolution (n=2)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
TBRP	1	50%
RP	1	50%



DISCUSSION

Rappels

I. Immunoglobulines

1. Définition

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

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

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

Elles sont présentes :

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

Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction anticorps.

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

2. Propriétés:

a. Physico-chimiques:

Les Ig sont des molécules bipolaires : 2 pôles fonctionnels :

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

A côté de cette dualité fonctionnelle, on a :

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

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

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

b. Métaboliques:

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

c. Biologiques:

La réponse immunitaire est spécifique; une immunoglobuline (Ig) est spécifique de l'antigène (Ag) qui a déclenché sa synthèse. La spécificité est le plus souvent absolue [13].

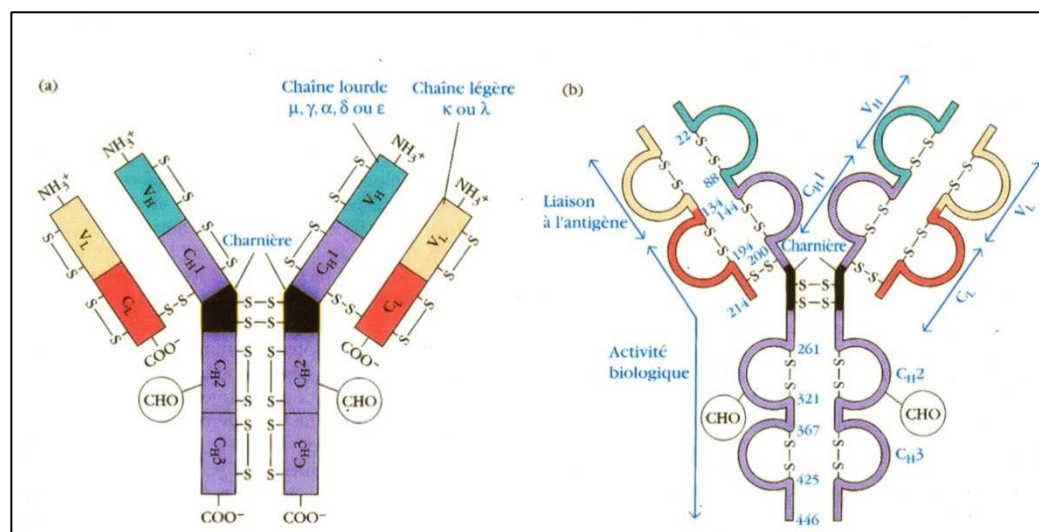
3. Structure et types des immunoglobulines :

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

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

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

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



Il existe deux types de chaînes légères : kappa et lambda. Les chaînes kappa représentent deux tiers des chaînes légères totales dans l'espèce humaine. La production quotidienne chez le sujet sain est de l'ordre de 500 mg à partir de plasmocytes de la moelle osseuse et des ganglions. La moelle osseuse normale contient environ 1% de plasmocytes. Quand la synthèse dépasse 10 à 30 g par jour, la réabsorption tubulaire est dépassée et les chaînes légères sont retrouvées dans l'urine [15]. Les valeurs normales ont été définies pour la technique « freelite » par Katzmann [16]. sur une population de sujets âgés de 21 à 90 ans. Le taux de chaînes légères kappa sérique est compris entre 3,3 et 19,4 mg/L et lambda entre 5,7 et 26,3 mg/L avec donc un rapport normal kappa/lambda compris entre 0,26 et 1,65. Dans l'urine les concentrations sont comprises entre 1,35 et 24,19 mg/L pour kappa et entre 0,24 et 6,66 mg/L pour les lambda soit un rapport kappa/lambda urinaire compris entre 2,04 et 10,37.[15]

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

Chez l'homme, on distingue, comme vu précédemment, 5 classes d'Ig ayant chacune un type de chaîne lourde différent : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Au sein d'une même classe d'Ig, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes α_1 et α_2 [14].

4. Méthodes diagnostiques

a. Electrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines (ou des protides) est une méthode d'analyse d'un mélange de protéines par une électrophorèse sur gel. Elle repose sur la capacité des protéines chargées à migrer au travers des pores d'un gel lorsqu'on applique un courant électrique.

Pour détecter les protéines monoclonales, Tiselius et Kabat [17] ont d'abord démontré l'activité anticorps dans la fraction gamma globuline en utilisant la méthode électrophorétique « moving-boundary ». Cette méthode était plutôt encombrante, donc en 1951 l'utilisation de papier filtre comme support et de colorant ont permis la distinction sous forme de bandes distinctes [18]. Plus tard, Grabar et Williams [19] ont inventé l'immunoélectrophorèse et 11 ans plus tard, l'immunofixation a été créée par Wilson [20]. De nos jours, l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires sur gel d'agarose est classiquement utilisée. Cette dernière est supérieure à celle sur acétate de cellulose pour la détection d'une paraprotéine sérique car elle peut détecter un composant monoclonal à une concentration inférieure à 50 mg/dL.

Les protéines sériques sont séparées en 5 fractions en tampon alcalin puis colorées par l'amidoschwartz. La durée totale de cette technique est d'environ 90 minutes pour un seul gel (correspondant à 15 ou 30 sérums).

Les anticorps sont trouvés dès α_2G , mais la très grande majorité des anticorps sont portés par les γG (gamma globulines).

Le résultat de l'électrophorèse a un aspect de frottis car il existe plein d'anticorps différents portés par les protéines du sérum.

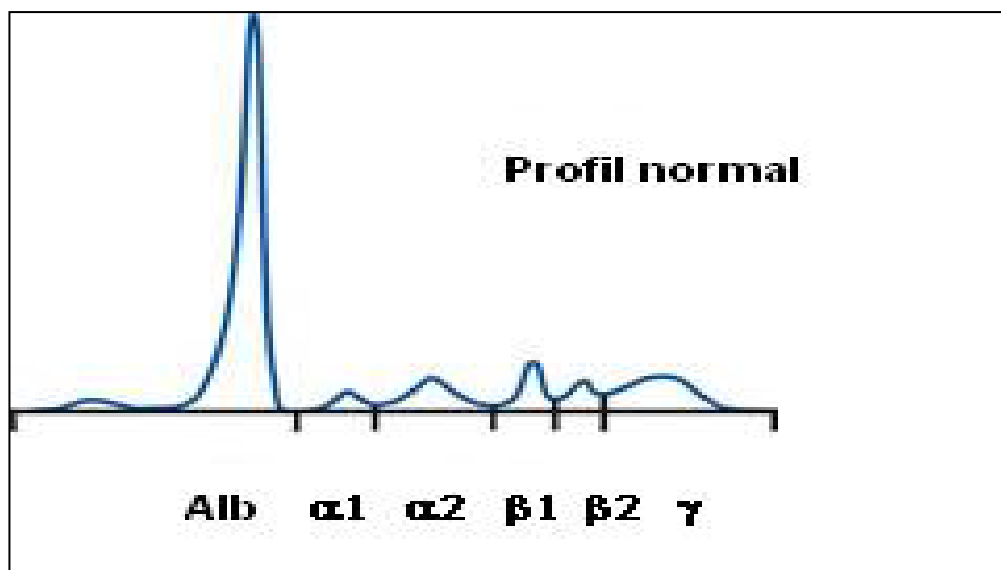


Figure 14:Electrophorèse normale des protéines du sérum [21]

Dans la maladie du myélome on ne produit qu'une seule immunoglobuline, sur l'électrophorèse on ne trouve qu'un seul pic correspondant à l'anticorp produit.

Les immunoglobulines monoclonales sont strictement identiques entre elles puisque produites par des cellules ayant proliféré à partir d'un même clone initial, elles sont donc génétiquement identiques entre elles.

b. Immunofixation des protéines sériques

L'immunofixation est une technique immunologique permettant de mettre en évidence et de préciser le typage d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines d'un patient. C'est une méthode de détection par précipitation. Son principe repose sur la mobilité électrophorétique dans un champ électrique et sur le caractère antigénique des protéines.

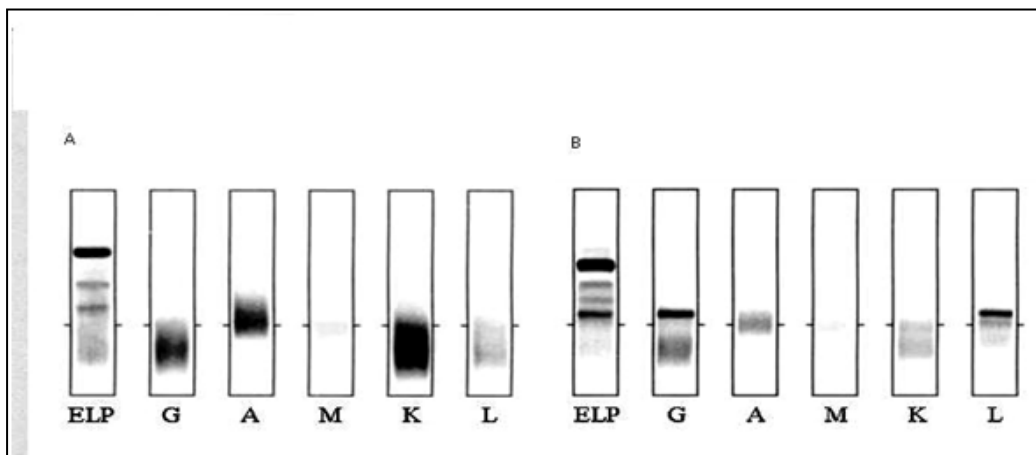


Figure 15 :immunofixation [22]

A : immunofixation normale

B : présence d'une gammopathie monoclonale Ig G lambda

c. Dosage pondéral des immunoglobulines

Par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini, cela permet de doser les IgG, les IgA et les IgM.

d. Dosage des chaînes légères circulantes

Il est possible de doser les chaînes légères libres (CLL) κ et λ dans le sérum en utilisant le test Freelite® par technique néphélométrique ou par technique turbidimétrique [23].

e. Méthodes d'avenir

L'immunophénotypage par cytométrie de flux s'est développée dans les hémopathies étudiant ainsi les phénotypes des plasmocytes normaux et anormaux

La plasmocytose circulante a également été proposée comme critère concernant le myélome. [24]

II. Myélome multiple

1. Généralités ethistorique

Le Myélome multiple a été reconnu depuis les temps anciens. Le premier cas bien documenté a été rapporté en 1844 par Samuel Solly , Sarah Newbury souffrait de multiples fractures et de tassements , Son état s'aggravant, elle a été admise aux urgences de St Thomas' Hopital. Le traitement à base d'opiacés incorporé dans des infusions d'orange et de rhubarbe sera un échec et Sarah Newbury décédera quelques jours plus tard, L'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et une abondance de cellules claires, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant .Grâce à cette description, il est très probable que Sarah Newbury soit décédée des suites d'un MM à l'âge de 39 ans, le 20 avril 1844 à Londres.

Le cas le plus souvent reconnu est celui de Thomas Alexander McBean, un commerçant de Londres en 1850. M. McBean a excrété une grande quantité de protéine qui a été décrite par Henry Bence Jones au milieu du 19ème siècle , le cas du Dr Loos sera pris en charge par le Dr Otto Kahler à Prague, le terme *multiple myeloma* apparaît pour la première fois sous la plume du Dr von Rustisky en 1873 [25] [26].

2. Épidémiologie :

Le Myélome multiple représente environ 1% de tous les cancers mondiaux et pour environ 2% de morts liées au cancer , D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge,

et les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, le ratio étant de 3/2. La médiane d'âge est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières ; La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes reste exceptionnelle [27].

Les Afros-Américains semblent être au plus gros risque pour la maladie, alors que les Asiatiques sont au plus à faible risque. Une étude a expliqué que l'incidence du myélome dans les Afros-Américains est 9,5 selon 100.000 personnes tandis que parmi les Américains Caucasiens, les tarifs est 4,1 selon 100.000 personnes. Dans la population d'Afro-Américain, le myélome est parmi les dix cancers principaux pour entraîner la mort [28].

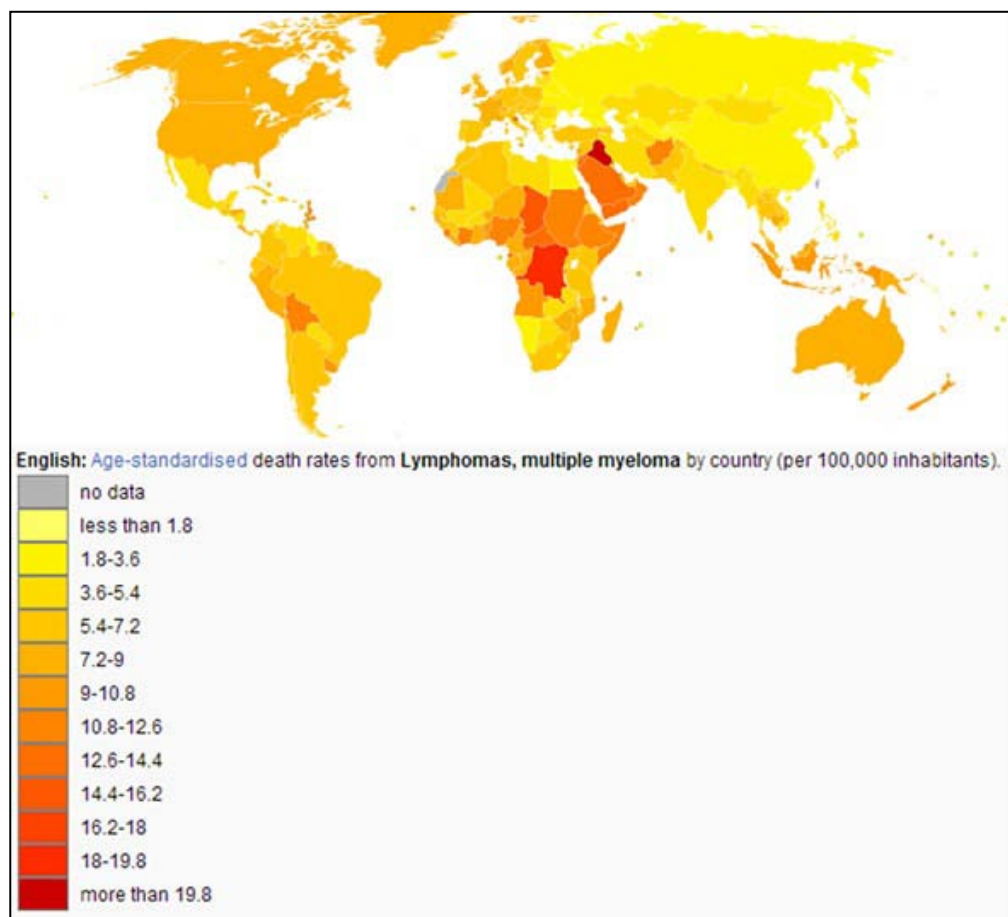


Figure 16 : Mortalité ajustée à l'âge par lymphomes et myélomes multiples pour 100 000 habitants [29]

3. Physiopathologie

3.1 étiologie :

L'étiologie du MM est pour l'instant inconnue et aucun facteur de prédisposition n'est actuellement identifié [30]. Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes. Les pesticides utilisés dans les professions agricoles ont été aussi incriminés. Il existe des cas familiaux, faisant discuter des facteurs génétiques [31].

3.2 nature de la cellule souche tumorale :

La cellule cytologiquement reconnue tumorale dans le MM est le plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse (Figure 5).

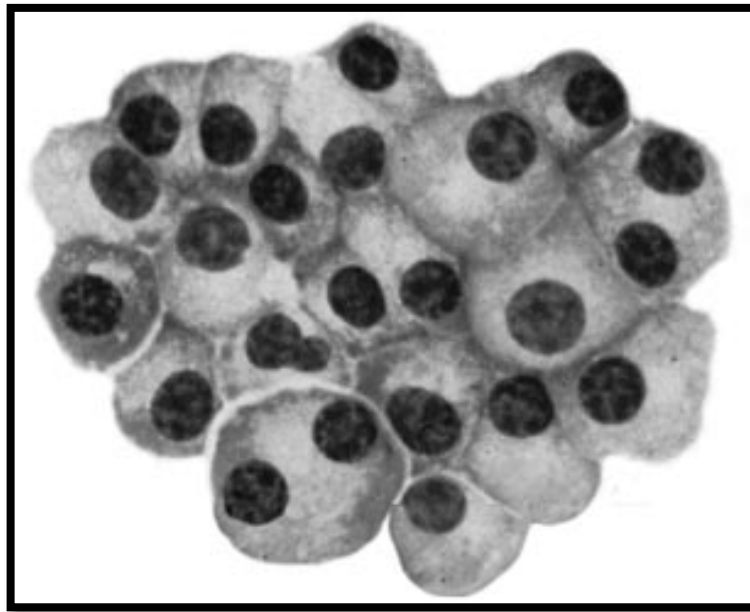


Figure 17 : Plasmocytes (Cellules Myélomateuses) [32]

Les plasmocytes sont des lymphocytes b, Ils se trouvent normalement dans tous les tissus, sauf dans le sang. Ce sont des cellules basophiles, hormis à proximité de leur noyau, région qui est nommée archoplasme. Cette basophilie est due à la présence de chromatine dans le noyau.

Ces cellules sont productrices d'anticorps, et elles sont le stade final de différenciation des lymphocytes b. À la différence d'autres lymphocytes B, qui présentent leurs anticorps au

niveau de leur surface membranaire, les plasmocytes sont capables de produire des anticorps solubles. De plus, ces cellules se caractérisent par une incapacité de prolifération (contrairement aux autres stades d'activation des lymphocytes). Le marqueur les caractérisant est l'expression du CD138 ou syndecan-1 un récepteur de la matrice extracellulaire. Les lymphocytes B matures migrent de la moelle osseuse vers la rate. Après activation par leur rencontre avec l'antigène, elles se différencient en plasmocytes responsables de la production des anticorps.

Les cellules tumorales du MM ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue.

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. Lors de l'évaluation d'un myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient produisent beaucoup, peu ou ne sécrètent pas de protéine libérée dans le sang ou les urines. Une fois la relation entre le taux de protéine et la quantité de myélome dans la moelle osseuse connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation entre le taux d'une protéine particulière et la charge de la tumeur. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique [33].

3.3 Origine de la cellule tumorale myélomateuse

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. Elle est vraisemblablement, comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire postérieure aux événements de mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique[34]. En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), seulement très rarement une IgD (1 à 2 % des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post-centrogerminatif de la cellule [35].

La cellule à l'origine du MM présente une (ou plusieurs) anomalie(s) dans son génome, mais reste apte à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte sécrétant une Ig. Il existe, chez un même patient, des populations de cellules myélomateuses de différents degrés de maturité. Il est probable que la fraction plus immature de ces cellules, qui est la fraction proliférante, soit capable d'auto renouvellement et soit ainsi responsable de l'expansion du clone malin. L'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférants au cours de la différenciation plasmocytaire physiologique est en faveur de cette hypothèse [36]. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses ne constituent pas un compartiment de cellules tumorales prolifératives mais un compartiment d'accumulation de cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de cellules tumorales prolifératives immatures (plasmoblastes).

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

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

3.4 Oncogenèse [37].

Le myélome multiple (MM) est une maladie hétérogène, Une meilleure compréhension des mécanismes expliquant cette hétérogénéité est un enjeu essentiel, de façon à améliorer l'appréciation initiale du pronostic et à adapter les risques et les modalités des traitements aux mécanismes en cause et à l'évolution prévisible. À cet égard, la cytogénétique conventionnelle et l'utilisation des méthodes de fluorescence in situ hybridization (FISH) interphasique, dégénétique

et de biologie moléculaire ont récemment permis l'identification d'anomalies chromosomiques ayant des implications physiopathologiques et pronostiques importantes.

Les études cytogénétiques sont malaisées dans le myélome, en raison de l'infiltration tumorale médullaire, souvent faible, et de l'index de prolifération des plasmocytes tumoraux, habituellement bas. De plus, quand un caryotype tumoral est obtenu (30 % environ des cas au diagnostic dans les séries de patients non sélectionnés), le caractère souvent hyperremanié des formules chromosomiques rend difficile la détection d'anomalies récurrentes. Enfin, certaines anomalies ne sont pas accessibles car cryptiques, comme la translocation t(4;14), et d'autres difficiles à repérer, comme la t(14;16) [38,39]. Malgré cela, les études cytogénétiques ont permis de repérer la fréquence d'anomalies du nombre de chromosomes, dues à des trisomies ou à des monosomies touchant souvent le chromosome 13, et celle de translocations impliquant le chromosome 14 [40]. Dans le sous-groupe des malades ayant un caryotype anormal, des anomalies associées à un pronostic défavorable, comme la monosomie 13 ou l'hypodiploïdie (≤ 45 chromosomes) ont pu être suspectées alors que d'autres – translocation t(11;14), hyperdiploïdie (≥ 47 chromosomes) – paraissent associées à un pronostic plus favorable [41,42].

De plus, plusieurs études ont montré que certaines de ces anomalies pouvaient être rencontrées dès le stade préclinique, dans les MGUS. En effet le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives [43] ; La première étape serait la translocation du gène des chaînes lourdes des Ig situé sur le chromosome 14 (locus IgH) [44,45]. Au stade MGUS, on s'aperçoit que 50% des patients présentent une translocation du chromosome 14 lors du diagnostic.

Dans le cas des MGUS, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique, il est décelé en général de façon fortuite, à l'occasion d'une prise de sang, chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. L'évolution du stade MGUS à celui de MM est la conséquence de mutations successives

des cellules tumorales. Il s'agit de phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes tels que le gène RAS, Rb, p53 et les gènes myc ou encore bcl2 dont la mutation, la perte ou la surexpression favorisent l'activation des plasmocytes. Les anomalies chromosomiques ou mutations génétiques observées au sein du myélome multiple sont des facteurs pronostiques

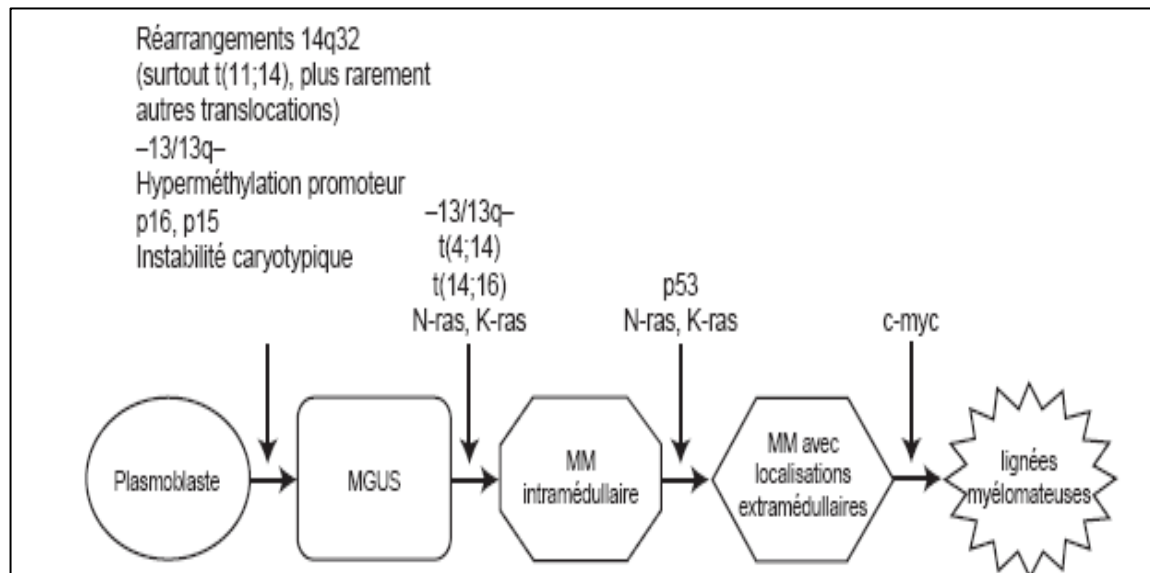


Figure18: Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires [46]

Les techniques de génomique GEP ou SNP-array sont très probablement beaucoup plus performantes, puisqu'elles permettent une analyse de l'ensemble des anomalies du génome.

Ces études ont aussi permis de dresser un « catalogue » assez précis des anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées .

Tableau XXIV: Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM.

[47]

Anomalies chromosomiques	Incidence dans les MGUS	Incidence dans le MM	Impact pronostic
Réarrangement IGH	60	>50	Inconnu
t (11 ;14)	15-20	20	Neutre
t (4 ;14)	2-5	15	Défavorable +++
t (14 ;16)/t(14 ;20)	1	5	Défavorable +++
Hyperdiploïdie	50-60	50-60	Favorable +
del(13)	30-50	40-50	Défavorable ++
Gains 1q	0	30-40	Défavorable ++
del (17p)	0	10	Défavorable +++

3.5 Rôle du micro-environnement médullaire dans le Myelome multiple

Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions s'organise.

Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires et par l'action de cytokines et de facteurs de croissance, et permettent de recruter les plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération optimale. Cliniquement, cette interaction se manifeste par des lésions osseuses, qui sont un des signes cliniques majeurs du MM. Les facteurs de croissance et les cytokines vont donc permettre la progression du clone tumoral par l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique (récepteurs tyrosine kinases, récepteurs aux cytokines). Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement. (Figure 8)

Physiologiquement, L'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du myélome multiple cette IL est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes mais aussi par les cellules plasmocytaires elles-mêmes. Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le $TNF\alpha$, l'IL-1b, le $TGF\beta$, le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans

ces voies de signalisation. Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses. Le GDF15 active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie [48]. La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la voie NF- κ B [49]. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle.

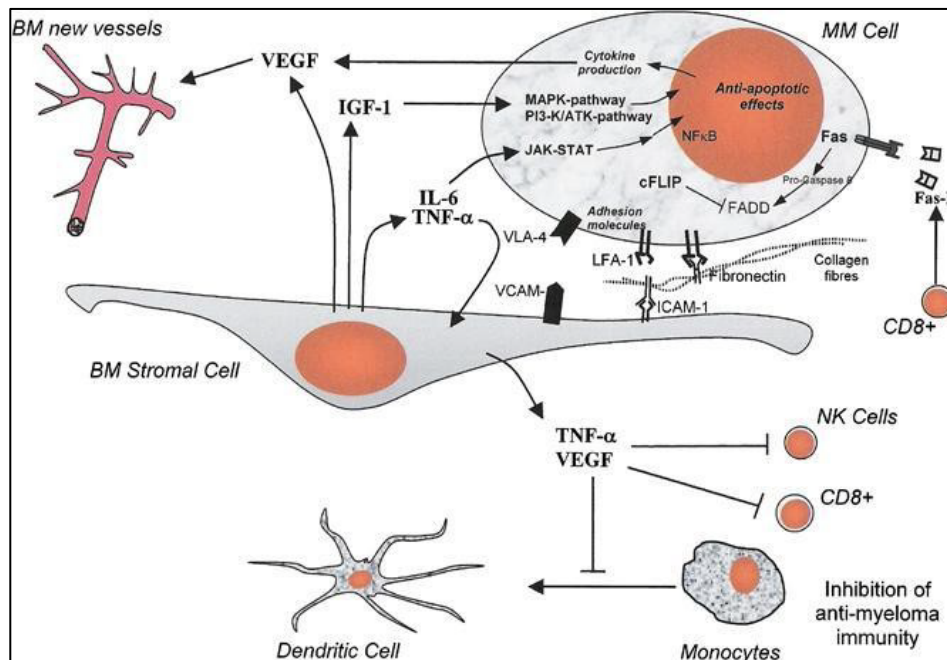


Figure 19: Micro-environnement myélomateux et complexité des voies de signalisation cellulaire.

[50]

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

La malignité du MM s'exprime essentiellement par une destruction osseuse, une insuffisance médullaire, une hypogammaglobulinémie avec infections intercurrentes surtout bactériennes et une insuffisance rénale. Cette malignité est liée aux facteurs locaux et généraux principalement l'Ig monoclonale.

4.1 Remodelage osseux [51]

L'accumulation des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse est associée à une augmentation du turn over osseux. Il en résulte un envahissement et une destruction de l'os, événements caractéristiques du MM. L'ostéolyse associée au MM est la conséquence d'une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique dans la proximité des plasmocytes tumoraux (augmentation du recrutement et différenciation des ostéoclastes, augmentation de leur activité résorptive) associée à une inhibition de la formation osseuse.

4.1-1 Augmentation de la résorption osseuse

L'activité ostéoclastique est augmentée de façon marquée dans le MM, sous l'effet de diverses cytokines et chemokines produites par les cellules myélomateuses, ou par les cellules stromales stimulées par les cellules myélomateuses. Plusieurs molécules ont été identifiées, dont RANK ligand (RANKL, receptor activator for nuclear factor kappa b ligand), l'ostéoprotégérine, MIP-1 α , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1 (Figure 20). En retour, certaines molécules produites directement ou indirectement par les ostéoclastes sont essentielles pour la croissance et la survie des cellules myélomateuses (IL-6 par exemple). Cela crée un « cercle vicieux » dans lequel le processus de résorption osseuse relargue des facteurs de croissance qui augmentent la masse tumorale qui, en retour, exacerbe le processus ostéolytique.

4.2 Atteinte rénale [51]

Comme l'ostéopathie, l'insuffisance rénale est une cause majeure de morbidité et également de mortalité chez les patients atteints de MM. Au diagnostic, plus de 50% des patients présentent une atteinte rénale ; 12 à 20% ont une insuffisance rénale aiguë et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendants . Pour permettre une conformation correcte de l'Ig, le plasmocyte produit un excès de chaînes légères par rapport aux chaînes lourdes . Des chaînes légères libres (CLL) sont donc produites en conditions physiologiques et sont rapidement épurées et métabolisées par le rein, filtrées au niveau glomérulaire, réabsorbées par le tubule proximal et finalement sécrétées par les muqueuses du tubule distal. Les plasmocytes tumoraux produisent une Ig monoclonale en grande quantité. Elle est soit complète, soit formée seulement d'une chaîne légère. Dans les deux cas, la quantité de CLL est anormalement élevée chez les patients atteints de MM. Lorsque ces CLL en quantités excessives atteignent le rein et passent dans les glomérules, la capacité d'absorption des tubules proximaux est dépassée. Les CLL entrent alors dans les tubules distaux et précipitent sous forme de cylindres hyalins, conduisant à une obstruction tubulaire. Les CLL ont également une action tubulotoxique propre responsable d'une atrophie de l'épithélium. L'atteinte rénale du MM est donc principalement liée à une néphropathie tubulo-interstitielle par précipitation intra-tubulaire de CLL (« rein myélomateux »). Cela explique qu'elle soit observée plus fréquemment dans les MM à chaînes légères. Cliniquement, la tubulopathie myélomateuse se présente comme une insuffisance rénale de constitution progressive, à diurèse conservée. Elle est souvent aggravée par une déshydratation (fièvre, vomissements), une infection, des traitements médicamenteux (notamment l'administration intraveineuse de produits iodés), ou encore l'hypercalcémie, autant de facteurs qui favorisent la précipitation intratubulaire des chaînes légères d'Ig. Elle peut alors se présenter sous forme d'une insuffisance rénale oligo-anurique. Enfin, d'autres facteurs sont susceptibles de concourir à l'atteinte rénale associée au MM, tels qu'une amylose , des dépôts d'Ig monoclonale, la surcharge calcique, une cryoglobulinémie, ou encore l'hyperviscosité .

4.3 Atteintes neurologiques

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

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible [53]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une polyneuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par le thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé.

D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. [54]

4.4 L'insuffisance médullaire

L'effet de la prolifération tumorale sur la moelle hématopoïétique est double :

- La production de cytokines, tout particulièrement d'IL6, par le clone tumoral est en grande partie responsable des complications osseuses
- un envahissement des espaces médullaires avec diminution des lignées osseuses normales aboutissant à une aplasie médullaire (anémie, thrombopénie puis neutropénie).

Par ailleurs, il existe une baisse des autres immunoglobulines.

4.4-1 L'anémie

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

Le syndrome inflammatoire et l'insuffisance rénale avec baisse du taux plasmatique de l'érythropoïétine contribue aussi à l'anémie. Le taux d'hémoglobine se situe plus souvent vers 10 g/dl. La fatigue est donc un symptôme classique du myélome multiple.

En 2002 Silvestri et al ont décrit le mécanisme principal d'altération de l'érythropoïèse dans le myélome, le contact direct entre érythroblastes immatures et plasmocytes malins par l'intermédiaire des molécules Fas-L et Trail entraîne une cytotoxicité sur ces précurseurs de la lignée rouge, une inhibition de leur maturation et une apoptose. [55]

4.4-2 Le syndrome hémorragique :

Les syndromes hémorragiques sont souvent aggravés par :

- La thrombopénie : d'origine centrale due à une infiltration plasmocytaire.
- La thrombopathie : qui est un déficit qualitatif de la fonction plaquettaire lié à l'activité immunologique de la protéine monoclonale dirigée contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire (complexe GPIIb/IIIa ou GPIb).
- Une activité immunologique de la protéine monoclonale, dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII).
- Un déficit électif du facteur X, dû à l'amylose AL qui est une cause du déficit acquis en facteur X par une probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes [56]. Il est identifié chez environ 8% des patients porteurs d'amylose AL à un taux inférieur à 50% de la normale. Les patients peuvent avoir des manifestations hémorragiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les traitements intensifs de la prolifération plasmocytaire semblent pouvoir améliorer ce déficit.[57]

4.4-3 Les infections [51]

La défense de l'organisme contre les infections est totalement conditionnée par la présence de la lignée plasmocytaire, et plus précisément par l'intégrité des plasmocytes, puisque ce sont eux qui assurent l'immunité humorale par la production d'anticorps. Chaque pathogène présentant un mélange d'antigènes, la stimulation antigénique est toujours polyclonale. Chaque clone de plasmocytes produit des anticorps spécifiques d'un antigène et ces anticorps appartiennent à différentes classes d'Ig. Lorsqu'une cellule plasmocytaire est transformée, il peut en résulter une prolifération illimitée d'un seul clone. C'est ce qui se passe dans le MM. L'Ig produite est monoclonale, caractérisée par son homogénéité, à l'opposé de l'extrême hétérogénéité des Ig physiologiques. Elle est mono-spécifique (identité des régions variables des chaînes lourdes et légères) et ne contribue pas à la défense immunitaire. En outre, la prolifération plasmocytaire maligne s'accompagne d'une inhibition de la lymphopoïèse B normale, d'où une dépression de la synthèse des Ig normales, à laquelle s'associent des anomalies de la réponse anticorps et des anomalies des cellules T (diminution des CD4, augmentation des CD8). Le MM s'accompagne donc d'un déficit de l'immunité, responsable de l'apparition de complications infectieuses fréquentes et sévères, souvent causes de décès. Elles sont le plus souvent bactériennes, respiratoires (50% des cas ; *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*), rénales (30% des cas ; *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella*) ou systémiques (8% des cas).

5. Critères diagnostiques du MM

Le myélome multiple peut être découvert dans un contexte hématologique (syndrome anémique), rhumatologique (signes osseux) ou néphrologique (découverte d'une insuffisance rénale), ce qui rend sa prise en charge multidisciplinaire. La découverte peut aussi être fortuite, devant la découverte systématique d'une VS très élevée ou d'un pic à l'électrophorèse des protéines sanguins .

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques.

L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution.

En 2014, le IMWG a mis à jour les critères de diagnostic pour MM (Tableau XXV) [58]. La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (Plasmocytose $\geq 60\%$, Ratio des CLL ≥ 100 , > 1 lésions focales sur IRM) à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », à savoir:

- ✓ une hypercalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale,
- ✓ une atteinte Rénale, avec une créatininémie supérieure à 175 $\mu\text{mol/L}$ (soit 20 mg/L),
- ✓ une Anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en-dessous de la limite inférieure normale,
- ✓ des lésions osseuses (Bone), lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.
- ✓ Comme on le voit sur le (Tableau XXV), le diagnostic de MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %, souvent dystrophique avec présence d'au moins un des critères CRAB, décrits ci-dessus), ce qui différencie le MM de la MGUS ou gammapathie monoclonale de signification indéterminée et du MM asymptomatique.

**Tableau XXV : RESUME DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DEFINIS PAR LE GROUPE INTERNATIONAL
D'ETUDE DU MYELOME D'APRES [59]**

Gammapathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critèresCRAB	Ig monoclonale < 30 g/l ET plasmocytose médullaire < 10%
MM asymptomatique	Absence de critèresCRAB	Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l ou urinaire ≥ 500 mg/24h ET/OU plasmocytose médullaire : 10%-60% ET Absence d'amylose et des biomarqueurs suivants de malignité : Plasmocytose ≥ 60% Ratio desCLL ≥ 100 >1 lésion focale sur l'IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères CRAB	Plasmocytose médullaire ≥ 10% ET/OU présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. ET Présence d'un ou plusieurs biomarqueurs suivants de malignité : Plasmocytose ≥ 60% Ratio desCLL ≥ 100 >1 lésion focale sur l'IRM

Critères CRAB :

O C pour hypercalcémie : calcémie >110 mg/L (ou >2,75mmol/L), ou plus de 10 mg/l en dessus de la limite supérieure de la normale);

O R pour insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatininémie >20mg/l (ou > 177 µmol/L);

O A pour anémie : taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale);

O B pour lésions osseuses (*Bone lesions*) : au moins une lésion osseuse lytique (sur les radiographies du squelette, la TDM ou le PET-scan), ou une ostéopénie sévère ou une fracture pathologique.

6. Critères pronostiques du MM

Le pronostic du MM est conditionné par l'état du patient (âge, état général, co-morbidités), le stade de la maladie, la biologie (anomalies cytogénétiques et moléculaires), et la réponse au traitement. Le stade de la maladie est classiquement défini par les classifications de DURIE et SALMON et de l'International Staging System (ISS) [60, 61].

6.1 Classification de DURIE etSALMON

La classification historique de DURIE et SALMON, publiée en 1975, permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM, et repose sur des critères cliniques et biologiques simples. Les patients sont classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon l'altération de la fonction rénale (Tableau XXVI) [62].

Tableau XXVI Classification de DURIE et SALMON.

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

La classification de Salmon et Durie est la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic pour la majorité des centres. C'est une classification qui est largement utilisée mais qui présente certains inconvénients : elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standard , n'utilise pas l'imagerie par résonance magnétique et ne prend pas en compte la cinétique de prolifération.

Une mise à jour de cette classification a été proposée par l'*International Myeloma Foundation* en 2003, appelée DURIE/SALMON PLUS [63, 64]. Cette classification propose d'utiliser, en plus des critères classiques, les techniques d'imagerie moderne telles que le PET-scan ou l'IRM de la colonne vertébrale et du pelvis, pour mieux apprécier l'extension et la sévérité du MM [62 – 65] (Tableau XXVII)

Tableau XXVII: Classification de DURIE/SALMON PLUS.

Maladie Stade		PLUS les nouveaux critères (IRM et/ou PET-scan)	Survie médiane(mois)
MGUS		Tous les critères sont absents	
MM asymptomatique	IA	Un plasmocytome isolé et/ou une atteinte limitée en imagerie	72
MM	IB	<5 lésions focales ; Infiltration	
	II A/B	5-20 lésions focales ; Infiltration diffuse modérée	IIA : 62
	III A/B	>20 lésions focales; Infiltration diffuse sévère	IIIA : 40
A – Créatininémie < 20 mg/l ; Absence d'atteinte extra-médullaire B – Créatininémie > 20mg/l ; Présence d'atteinte extra-médullaire sur le PET- scan ou l'IRM			

6.2 Classification de l'International Staging System

L'ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la bêta 2 microglobuline sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades (Tableau XXVIII) [66]. Une révision de cette classification vient d'être adoptée par l'IMWG en 2015 ; elle ajoute aux anciens paramètres, le taux des lactates

déshydrogénases (LDH) et 3 types d'anomalies cytogénétiques de haut risque (détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) après purification des cellules plasmatisques CD138) (Tableau XXIX) [67].

Tableau XXVIII: Classification de l'ISS.

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ ET $\geq 35 \text{ g/L}$ albumine	6 mois
II	Ni stade I ni stade III	4 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	2 mois

Tableau XXIX: Classification révisée de l'ISS.

Stade	Caractéristiques	Survie à 5 ans
I	– Albuminémie $\geq 35\text{g/l}$ – ET $\beta 2\text{microglobuline} < 3,5 \text{ mg/l}$ – ET absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque – ET taux normal des LDH	82%
II	Ni stade I ni stade II	62%
III	– $\beta 2\text{microglobuline} > 5,5\text{mg/l}$ – ET présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4;14), t(14;16), ou del(17p)] OU élévation des LDH	40%

6.3 Classifications cytogénétiques et moléculaires

Il existe plusieurs sous-types moléculaires de MM, dont chacun est associé à des aspects uniques de la maladie et à un pronostic différent (Tableau XXX). Il existe des anomalies primaires, et des anomalies secondaires survenant au cours de l'évolution du MM (ex : gain du (1q), del (1p), del (17p), del (13), mutations du RAS et translocations secondaires impliquant le Myc) [2, 6]. Par exemple, le MM avec une translocation t(14;16) est souvent associé à un taux plus élevé des CLL et à un risque plus important d'insuffisance rénale inaugurale [68].

Ces anomalies cytogénétiques primaires et secondaires peuvent influencer le cours de la maladie, la réponse au traitement et le pronostic des patients .

Tableau XXX La stratification du risque du MM selon la Mayo Clinic [69].

Risque du MM	Anomalies cytogénétiques
Risque standard	Trisomies t (11;14) t (6;14)
Risque intermédiaire	t (4;14) gain (1q)
Risque élevé	t (14;16) t (14;20) del (17p)

7. Prise en charge thérapeutique

7.1 Les objectifs thérapeutiques:

Malgré de gros progrès, le MM reste une maladie incurable.

Les objectifs thérapeutiques sont la prolongation de la survie sans progression (SSP) ainsi que la survie globale (SG). [70]

L'apparition de nouveaux agents, tels que les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs, constitue un réel progrès dans la prise en charge du MM. [71]

La survie du MM étant corrélée au degré de réduction tumorale, l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (TBRP). [71]

En outre, le traitement a comme autre objectif d'améliorer la qualité de vie des patients.

7.2 Les moyens et indications thérapeutiques :

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

En cas de myélome symptomatique, la prise en charge est principalement liée à l'âge . les patients de <65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT (chimiothérapie intensive) et ASCT(Autologous Stem Cell Transplant). Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, liée aussi au stade, aux facteurs pronostiques (ISS), aux facteurs cytogénétiques, à la fonction rénale et l'acceptation du patient.

Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients: s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT) ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive.

Les plus importantes phases du traitement sont la thérapie initiale, la greffe de cellules souches (si éligible), la consolidation /la thérapie d'entretien et le traitement de rechute.

7.2-1 Traitement antimyélomateux [72]

Indications : il est indiqué en cas de MM symptomatiques selon les critères de l'IMWG (ou stades II et III de la classification du Durie et Salmon)

Le myélome asymptomatique (20% des myélomes) , généralement de découverte fortuite, et qui correspond au stade I de la classification de Durie et Salmon. appelé aussi myélome « indolent » ou « latent », peut rester stable pendant longtemps. Il ne nécessite pas de traitement mais une surveillance des paramètres qui ont permis le diagnostic .

- **Substances utilisées (très souvent en association)**

- a. **Agents alkylants et corticostéroïdes**

Le melphalan reste une molécule essentielle dans la prise en charge du MM que ce soit à dose intensive chez le sujet jeune ou à faible doses et en association chez le sujet âgé. Les corticostéroïdes sont partie intégrante de tous les traitements dans le MM, le plus souvent sous forme de Dexaméthasone ou de Prednisone chez les patients âgés. Le cyclophosphamide est également utilisé en association en traitement d'induction ou en progression

- b. **Inhibiteurs du protéasome**

Le bortezomib et le carfilzomib sont des inhibiteurs du protéasome, ils conduisent à une accumulation intracellulaire de protéines résistantes à la dégradation, à une inhibition du facteur transcriptionnel TNF- β et à un arrêt du cycle cellulaire puis à l'apoptose des cellules myélomateuses [61].

- c. **Les «imides»**

Thalidomide, lenalidomide et pomalidomide sont des agents antiangiogéniques très efficaces dans le MM. Ces agents agissent non seulement en inhibant l'angiogenèse mais surtout en induisant l'apoptose des cellules myélomateuses, en réduisant leur adhésion aux cellules stromales de l'environnement médullaire et en inhibant la sécrétion de facteurs de croissance, de survie et de migration des cellules malignes [61].

- d. **Anthracyclines**

La doxorubicine reste utilisée en association dans certains régimes de rattrapage [61].

✓ **Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe**

Critères d'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Classiquement, âge ≤ 65 ans, mais il n'y a pas d'âge limite formel
- Myélome multiple qui nécessite un traitement

- Fraction d'éjection du ventricule gauche $\geq 40\%$
- Fonction pulmonaire adéquate
- La dialyse n'est pas une contre-indication absolue, mais certains centre la limite pour des raisons logistiques et de risque infectieux
- Pas d'infection active
- Pas d'autre comorbidité significative limitant la greffe
- Une maladie chimioréfractaire à l'induction ne contre-indique pas l'autogreffe

Grâce à l'ASCT, la chimiothérapie intensive est devenue, à la fin des années 1990, le traitement de référence des sujets jeunes atteints de MM, sans comorbidité majeure. [123,124]

Les essais ayant comparé chimiothérapie conventionnelle et intensive ont montré la supériorité de cette dernière en termes de taux de réponses, de SSP et de SG chez les sujets les plus jeunes (< 60 ans). [73]

Le traitement intensif comporte classiquement trois étapes : [74]

- Une chimiothérapie d'induction ayant comme objectif de réduire la masse tumorale.
- Un recueil des CSH nécessaires pour l'autogreffe.
- Une intensification thérapeutique avec un conditionnement par une chimiothérapie haute dose.
- Un traitement post-greffe encore controversé visant à renforcer et maintenir la réponse.

Phase d'induction

Le traitement d'induction a longtemps été l'association de vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD). L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de réponse complète avant la procédure d'intensification. Actuellement, en France, le traitement d'induction de référence est l'association de bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD). Ce traitement

permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour. Les recommandations concernant les thérapies initiales pour les candidats à une autogreffe sont les suivantes : bortezomib et de la Dexaméthasone (VD) [75]. On associe le plus souvent au VD de la thalidomide (VTD) [66], de la lenalidomide (VRD) [76], ou encore du cyclophosphamide (VCD) [77] habituellement pour 3 à 4 cycles. Il n'y a pas eu d'essai comparatif formel de ces schémas à ce jour. Une méta-analyse récente basée sur l'ensemble des essais de phase III de première ligne dans le myélome éligible à l'intensification a cependant montré que les bras comprenant du bortézomib dans un schéma à trois agents thérapeutiques étaient supérieurs à tous les autres bras [78].

Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection IV de Melphalan haute dose (200mg/m²) suivie de l'injection des CSP autologues [79].

Les modalités de l'intensification et de l'autogreffe sont:

- L'injection du Melphalan haute dose (200mg/m²) en 30 min sous couvert d'antiémétiques et d'une bonne hydratation. La dose est réduite à 140mg/m² en cas d'insuffisancerénale.
- La réinjection de CSP (au moins 2x10⁶ de cellules CD34+/kg) 24 à 48 après l'administration du Melphalan.
- Les mesures d'isolement et la surveillance de l'aplasie avec support transfusionnel, et de facteurs décroissance.

Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification [79]. En cas de RP <90%, de réponse mineure, ou de maladie stable après la première autogreffe, une deuxième autogreffe peut être envisageable dans les 3 mois qui suivent [80].

Phase de consolidation/entretien [81–84]

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de 1^{re} ligne des sujets jeunes après autogreffe. L'essai IFM 2008 pilote a proposé une consolidation par deux cycles de VDR et montrait une amélioration des réponses et surtout des taux de réponse complète et de réponse complète « stringentes ». Actuellement, une consolidation par deux cures de type VTD est recommandée par l'IFM si l'efficacité et la tolérance en induction sont satisfaisantes. D'autres options sont à l'étude, et notamment il convient de définir si certains patients pourraient ne pas bénéficier de la consolidation et passer directement à la maintenance.

Aucun agent thérapeutique dans le traitement d'entretien du myélome n'a été recommandé en 2011. Cependant, la place de la maintenance dans le myélome a déjà été montrée depuis plusieurs années. Les résultats les plus concluants quant à l'allongement de la médiane de survie sans progression et globale ont été obtenus avec la thalidomide, mais en raison de la toxicité neurologique périphérique de cette drogue administrée au long cours, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre.

Plusieurs essais de phase III réalisés, dont l'essai l'IFM2005–02, ont démontré un bénéfice clinique du lénalidomide en postautogreffe, avec une augmentation de la survie sans progression significative (IFM2005–02 : non atteint à trois ans pour le bras lénalidomide et de 24 mois pour le bras placebo), avec une tolérance acceptable sous réserve d'un suivi insuffisant. Bien que la démonstration d'un impact sur la survie globale reste discuté, le lénalidomide est disponible dès la première rechute dans le myélome.

✓ **Traitement du patient non éligible pour une autogreffe**

Le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (65 ans) est l'association de melphalan–prednisone per os avec du bortezomib selon un schéma décrit dans l'étude VISTA (VELCADE as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone) [85], ou avec une administration

hebdomadaire du bortézomib à la place d'une administration bihebdomadaire a été une première voie dans le sens de l'optimisation des traitements chez le sujet âgé [86].

L'association melphalan-prednisone et thalidomide est également considéré comme un traitement standard et a fait récemment l'objet d'une métaanalyse des 6 études randomisées publiées [87].

L'association lenalidomide Dexaméthasone est également une option thérapeutique chez le sujet âgé en première ligne ou en progression [88]. Des adaptations de doses sont proposées par différents experts dans la littérature en fonction de l'âge avancé et des comorbidités. [89]

✓ **Traitement de rechute**

Dans le myélome, la survenue d'une rechute survient le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic. Il faudra alors instaurer une deuxième ligne de traitement. Si la première rémission est jugée longue (>1 an), le même schéma thérapeutique peut être envisagé lors de la rechute. Une rechute précoce justifiera l'utilisation d'une autre combinaison. La réponse au traitement est évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG déterminée par la quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (+/- urinaires) ou encore par le dosage sérique des chaînes légères libres pour les myélomes à chaînes légères ou non sécrétant. Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme. Enfin l'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP-FDG et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours [90].

7.2-2 Traitements symptomatiques [91].

Traitement de la maladie osseuse :

a) Les Biphosphonates:

L'efficacité des Bisphosphonates a été étudiée au cours du MM, de façon concomitante à la chimiothérapie chez des patients ayant un MM de stade II ou III . [92]

Onze essais randomisés et contrôlés, incluant 1113 patients dans les groupes traités par Bisphosphonates (Etidronate, Clodronate, Pamidronate ou Ibandronate) et 1070 patients dans les groupes témoins, ont été évalués dans la méta-analyse de Djulbegovic et al. en 2002. [93]

Cette méta-analyse a conclu à un effet bénéfique des Bisphosphonates, diminuant de façon significative le risque de fracture vertébrale et la survenue de douleurs osseuses.

Le bénéfice était plus net avec le Clodronate et le Pamidronate.

Des recommandations ont été publiées par l'ASCO en 2007 [93] : Chez les patients ayant un MM et des lésions lytiques ou une fracture vertébrale, une perfusion de 90 mg de Pamidronate (en deux heures minimum) ou de 4mg d'acide Zolédronique (en 15 minutes au moins) est recommandée toutes les trois ou quatre semaines. Le Clodronate est une alternative, par voie orale ou intraveineuse.

Les Biphosphonates sont indiqués en cas de : [94]

- Lésions ostéolytiques.
- Fractures pathologiques.
- Compression médullaire.
- Ostéopénie(MGUS).
- En urgence en cas d'hypercalcémie sévère.

Le principal effet indésirable est l'ostéonécrose mandibulaire (ONM) qui survient chez 7 à 10% des patients traités par Biphosphonates.

Les recommandations de l'ASCO dans la prévention de l'ONM secondaire aux Biphosphonates sont : [95]

- ✓ Un examen et des soins dentaires avant de commencer les Biphosphonates.
- ✓ Le traitement des infections orales actives et des sites à risque élevé d'infection.

- ✓ L'hygiène bucco-dentaire stricte évitant les soins dentaires invasifs.

b) Thérapies ciblées de la maladie osseuse :

Il existe de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les facteurs moléculaires impliqués dans le remodelage osseux.

- Anti-RANKL: Denosumab (Prolia) :[96]

Il permet la réduction soutenue des marqueurs de résorption osseuse, et l'augmentation des marqueurs de formation. Il a également un effet antalgique.

- Anti-Dickkopf1 (DKK1):[97]

Le blocage du DKK1 semble avoir un effet anabolique sur l'os.

- Anti-activin 1:[98]

Ce traitement semble stimuler la différenciation ostéoblastique, améliorer la densité osseuse et réduire le développement des cellules mésenchymateuses.

- Action des agents antitumoraux sur la maladie osseuse :[97]

Le Bortezomib semble avoir une action sur le remodelage osseux en diminuant la sécrétion du RANKL et du DKK1 permettant ainsi l'inhibition des ostéoclastes et la stimulation des ostéoblastes.

Le Lenalidomide semble diminuer le ratio RANKL/OPG et ainsi la résorption osseuse sera diminuée.

c) Traitement de l'anémie : [99]

Le traitement de l'anémie s'est longtemps limité aux seules transfusions, la prescription tenant compte d'un éventuel phénomène d'hémodilution.

L'anémie, fréquente au moment du diagnostic, peut se corriger chez les patients répondeurs au traitement, mais il n'est pas rare de la voir persister tout au long de l'évolution, sous une forme modérée qui ne justifie pas la transfusion, mais réduit cependant la qualité de vie des malades.

De nombreuses études ont utilisé l'érythropoïétine humaine recombinante avec des taux de réponse (élévation d'au moins 2 g/dl du taux d'Hb) de 58 à 85%.

d) Traitement de l'infection :

Les infections évolutives sont traitées par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Les traitements préventifs, qu'il s'agisse de l'antibiothérapie prophylactique, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes ou de la vaccination antipneumococcique, restent en revanche beaucoup plus discutés.

e) Traitement du syndrome d'hyperviscosité :

Le traitement du syndrome d'hyperviscosité associe les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide de la chimiothérapie.

7.2-3 Les nouveaux traitements [100] :

Nous sommes dans une nouvelle ère dans le traitement de MM où nous avons des agents plus récents et de meilleure qualité, nous avons à notre disposition des traitements plus efficaces et d'armes nouvelles pour cibler même les cas les plus récidivants / réfractaires. Les meilleurs résultats sont plus susceptibles d'être obtenus avec les combinaisons d'agents établis et les nouveaux agents discutés dans cette revue

Immunomodulateurs

Pomalidomide

La pomalidomide est un nouvel agent anti-myélorome qui appartient à la classe immunomodulatrice. La pomalidomide agit à la fois sur les cellules de myélorome et leurs systèmes de soutien stromal dans le microenvironnement de la moelle osseuse, pour inhiber les médiateurs de croissance du myélorome intracellulaire et extracellulaire. La pomalidomide exerce ses effets immunomodulateurs en amorçant les cellules tueuses naturelles et en limitant les cellules T régulatrices, ce qui affaiblit la tolérance immunitaire des cellules de myélorome et stimule la réponse immunitaire cellulaire contre eux. Les effets de la pomalidomide peuvent être partiellement médiés par, une protéine impliquée dans les voies intracellulaire. Les études précliniques ont démontré que la pomalidomide était active contre les lignées cellulaires résistantes à la lenalidomide et au bortezomib et que ses effets étaient synergiques avec la dexaméthasone [168].

Inhibiteurs du protéasome

Carfilzomib

Bortezomib, précurseur de sa classe et puissant inhibiteur du protéasome 20S, est devenu un agent de première ligne dans le traitement de MM depuis son approbation par la FDA en 2003. Carfilzomib, le plus important des nouveaux inhibiteurs de protéasome, lie de manière irréversible le protéasome 20S, Empêchant son activité de type chymotrypsine et favorisant l'accumulation de protéines polyubiquitinées pro-apoptotiques, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire, la mort cellulaire programmée et l'inhibition de la tumorigénèse. Des études in vitro ont démontré que le carfilzomib est un inhibiteur plus spécifique de la protéolyse de type chymotrypsine chez le protéasome que le bortezomib et a moins d'effets cibles. Ces observations précliniques ont été suivies de données cliniques démontrant le profil de toxicité relativement plus bénigne du carfilzomib, plus significativement sa faible association avec la neuropathie périphérique. Encore plus encourageant a été la résistance croisée apparemment

faible et incomplète entre bortezomib et carfilzomib, une conclusion prometteuse pour les patients réfractaires au bortezomib [169].

Ixazomib

Ixazomib est un inhibiteur du protéasome 20S .c'est le premier inhibiteur du protéasome oral à entrer dans les essais cliniques [170]. Des études précliniques ont démontré que ixazomib est actif dans des lignées cellulaires résistantes aux bortezomib et que ses effets sont synergiques avec la lenalidomide et la dexaméthasone [171]. Un essai de phase 1 de ixazomib qui a inclus 60 patients avec MM récidivant / réfractaire a démontré des toxicités gérables (la thrombocytopénie, la diarrhée, la nausée, la fatigue et les vomissements étant les plus importants) avec une incidence de 20% de toute neuropathie périphérique et 2% d'incidence de grade 3 neuropathie périphérique. Dix-huit pour cent de la cohorte fortement prétraitée a atteint RP ou mieux .Une étude similaire de phase 1, qui a également inclus 60 patients, a démontré des toxicités similaires et une incidence globale de neuropathie de 12%. Quinze pour cent de ces patients fortement prétraités ont atteint une RP ou mieux avec 76% des patients atteignant une maladie stable ou mieux [172].

Les anticorps monoclonaux

Daratumumab [173].

Le daratumumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain contre CD38, une protéine de surface cellulaire qui est exprimée de manière prédominante sur les cellules de myélome et joue de nombreux rôles dans l'oncogénèse du myélome. CD38 est un régulateur de l'adhésion cellulaire et aide probablement à médier un environnement stromal favorable pour les cellules de myélome. En tant que régulateur de la signalisation de calcium intracellulaire, CD38 est impliqué dans les voies messagers qui régulent l'apoptose, la survie et la prolifération. En outre, le CD38 sert de médiation à des cellules B, des lymphocytes T et des cellules NK et peut donc être un facteur de tolérance immunitaire des cellules plasmiques malignes. Enfin, la liaison du daratumumab à la CD38 a été démontrée pour méditer la phagocytose des cellules MM par les macrophages..

Agents d'alkylation

Bendamustine

La bendamustine est un agent d'alkylation bien connu développé initialement dans les années 1960, qui a été plus récemment étudié de plus en plus pour son utilité potentielle dans le traitement de MM [174] . La bendamustine agit comme un agent alkylant classique de la classe en favorisant l'apoptose via l'alkylation de l'ADN .Des essais récents ont démontré l'efficacité de la bendamustine, dans les régimes combinés, parmi les cohortes plus les larges des patients atteints de myélome, et en particulier parmi ceux atteints de maladie récidivante et / ou réfractaire [175].

Inhibiteurs BTK

Ibrutinib [176]

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une enzyme qui joue un rôle crucial dans la survie et la maturation des cellules B. Ibrutinib, un inhibiteur sélectif administré par voie orale de BTK, a démontré une efficacité impressionnante dans le traitement des tumeurs malignes de la cellule B et est approuvé par la FDA comme thérapie pour le lymphome la leucémie lymphocytaire chronique. On a montré que Ibrutinib, par l'inhibition de BTK, entravait la signalisation des cellules B intracellulaires ainsi que la capacité des cellules B malignes à interagir avec des micro-environnements potentiellement protecteurs. Ces effets limitent la capacité de survie des cellules B malignes et favorisent l'apoptose .Des études précliniques récentes ont démontré que BTK peut également être impliqué dans la propagation et le maintien de clones malignes de cellules plasmiques dans MM . L'expression de BTK dans les cellules plasmiques malignes est multipliée par quatre par rapport aux témoins bénins .

Inhibiteurs d'IL-6

Siltuximab [177]

L'interleukine 6 a été démontrée comme un facteur de survie et facteur de croissance pour les cellules MM dans les études précliniques. La concentration d'IL-6 sérique s'est révélée être en corrélation avec le stade de la maladie et le pronostic chez les MM. On pense que les concentrations accrues d'IL-6 dans MM sont à partir de cellules stromales de la moelle osseuse, et l'IL-6 est censé favoriser la survie des cellules plasmiques malignes par des interactions avec des molécules d'adhésion, des cytokines, des gènes suppresseurs de tumeurs et des oncogènes. Siltuximab, un anticorps monoclonal chimère qui se lie à l'IL-6, a été approuvé par la FDA pour le traitement de la maladie de Castleman multicentrique et est étudié dans MM.

Les autres progrès :

La radiothérapie métabolique [178]

Le 166 holmium-DOTMP

C'est une nouvelle modalité de radiothérapie ciblée sur le squelette. Le rayonnement est produit par l'holmium 166 qui se lie spécifiquement à un composé de l'os le DOTMP. Cette nouvelle modalité thérapeutique est en cours de développement, phase 3, en association avec la chimiothérapie conventionnelle.

L'immunothérapie [178]

➤ Le CNTO 32

C'est un anticorps monoclonal qui cible l'interleukine-6 (IL-6). Un taux élevé de IL-6 peut favoriser le développement de cellules myélomateuses et induire une résistance aux médicaments de chimiothérapie. Cette molécule est en Phase 2 de développement en association avec les intensifications thérapeutiques dans les formes de mauvais pronostic.

D'autres options... [178]

Des essais sont en cours utilisant la radio-immunothérapie (CD138). On peut aussi citer les études en cours sur l'IL-12, certains agents biologiques comme la bétathine ou la vaccination anti-idiotypique avec ou sans cellules dendritiques.

➤ La lutte contre les résistances

Des médicaments s'opposant à la résistance à la chimiothérapie des cellules tumorale comme le PSC-833 sont en cours d'évaluation. Si les résultats sont positifs, ils devraient permettre d'améliorer l'efficacité des protocoles traditionnels de chimiothérapie comme le VAD.

8. Réponse thérapeutique:

Les tableaux XXXII résument les critères de réponse dans le MM selon l'IMWG [101, 102].

Tableau XXXII (1) : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression [101,102].

Catégorie de réponse	Critères
Réponse complète (RC)	- Immunofixation sérique et urinaire négative ou ratio kappa/lambda normal si absence de composant monoclonal détectableET - Disparition des plasmocytomes des tissus mousET - Plasmocytose médullaire <5%
Réponse complète stricte (RCS)	- Critères de RCET - Ratio kappa/lambda normalET - Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence (par cytométrie en flux)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	- Protéine monoclonale détectable dans le sang et les urines - Réduction de $\geq 90\%$ de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100mg/jour - En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de CLL : Réduction > 90 % de la différence entre CLL clonale et CLL non clonale(dCLL)
Réponse partielle (RP)	- Réduction $\geq 50\%$ de la protéine monoclonale sériqueET - Réduction $\geq 90\%$ de la protéine monoclonale urinaire ou < 200mg/j. - Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable, une réduction $\geq 50\%$ de dCLL. - Si la protéine monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de la plasmocytose médullaire, si initialement $\geq 30\%$. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de $\geq 50\%$ est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Absence de critères de RC, de TBRP, RP et de MP
Maladie progressive (MP)	- Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue: - De la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 5g/l$) ET/OU - De l'Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être $\geq 200mg/j$) ET/OU - De la dCLL, si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable ni dans le sang ni dans les urines (l'augmentation absolue doit être $> 10 mg/l$)ET/OU - De la plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le % doit être $\geq 10\%$) - Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants. - Apparition d'une hypercalcémie (Calcémie corrigée $> 115 mg/l$) attribuable à la prolifération plasmocytaire.

Tableau XXXII (2) : Critères de réponse et recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression [101,102].

Statut de la maladie		Définition
Rechute		Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours
Réfractaire	Réfractaire primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours du traitement
	Rechute réfractaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement

Discussion des résultats

I. Aspects épidémiologiques

1. Incidence

Selon les estimations du Réseau européen des registres des cancers, il y a 21.420 nouveaux cas de MM en Europe par an et environ 15.000 décès liés au MM. À tout moment > 77.000 personnes en Europe sont en cours de traitement pour MM.[103]

Il est le deuxième cancer hématologique aux Etats-Unis (après lymphome non hodgkinien); environ 24,050 nouveaux cas et 11,090 décès imputables à cette affection aux états unis aux Etats-Unis[104].Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même il ne concerne que 1% de tous les cancers¹ et 2% de mortalité par cancers [105].

Cependant en France, il a été rapporté que 5000 nouveaux cas et 2300 décès se produisent chaque année [106, 107].

Par contre, le MM est moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde[105]. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains, par exemple, dans le comté de Los Angeles (Californie), l'incidence est de 9.8 / 100000 chez les hommes Noirs contre 4.3 / 100000 chez leurs homologues caucasiens. L'incidence augmente avec l'âge. Des meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des dernières décennies [108–111].

2. Age :

Tableau XXXII: les résultats de différentes séries concernant l'âge.

Auteurs	Pays	Age moyen
M. Kleber [112]	Allemagne	66
R.Khan[113]	USA	57
S.Jung[114]	Corée	64
N.li [115]	Chine	56
Bahamida[116]	Algérie	59
M.Mayara[117]	Tunisie	63,08
EL Mezouar.I [118]	Maroc(Fes)	61
Asmaa EL HOUZI [119]	Maroc(marrakech)	61.5
Notre série	Maroc(marrakech)	61.7

Dans notre série les patients avaient un âge moyen de 61,7 ans, avec des extrêmes 49 et 70 ans et un pic de fréquence entre 60–69 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

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

3. Sexe

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

Auteurs	Pays	Sexe ratio(H/F)
M. Kleber [112]	Allemagne	2,7
R.Khan[113]	USA	1,3
S.Jung[114]	Corée	1,6
N.li [115]	Chine	0,96
Bahamida[116]	Algérie	2,3
M.Mayara[117]	Tunisie	0,7
EL Mezouar.I [118]	Maroc(Fes)	1,23
Asmaa EL HOUZI [119]	Maroc(marrakech)	1,85
Notre série	Maroc(marrakech)	1,5

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaitre une prédominance masculine nette, avec un sexe ratio (H/F) était de 1,5, rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature.

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

4. Comorbidités

À ce jour, les causes du MM ne sont pas encore totalement élucidées. L'exposition aux radiations ionisantes, les pesticides utilisés dans les professions agricoles, l'exposition au benzène, l'obésité, la prédisposition familiale et les anomalies cytogénétiques ont été incriminés, [120–122]

Dans notre étude, 40 % de nos patients sont tabagiques, et la notion de prise de plantes a été notée dans 20% des cas.

II. profil clinique :

1. Le délai diagnostic.

Selon Bataille, le délai entre le premier symptôme et le diagnostic du MM, évalué dans 194 cas, est en moyenne de 5,5 mois. [123] .Dans une série de 98 cas étudiée au service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, le DDC était de 12 mois [124]. Il était de 8 mois dans une étude de 194 cas réalisée dans le Service d'Hématologie et d'Oncologie de l'Hospital 20 Août de Casablanca.[125]

Dans notre série, le délai entre l'installation des premiers symptômes et le diagnostic du myélome multiple était de 12 mois

2. Circonstances de découverte :

✚ Les douleurs ostéoarticulaires :

Tableau XXXIV: Fréquence des douleurs osseuses révélatrices dans différentes séries.

Auteurs, et Pays	Douleurs osseuses
Asmaa EL HOUZI [119], Marrakech	42,5%
Ndomocrah.A et al [126], Bangui	39,7%
EL Mezouar.I [118], Fes	63,7%
Ngoné.G [127] à Dakar	66%
Rachid .M [129]	79%
Benyaich .I [124],Rabat	65%
Mrabet .R [128],Algerie	82%
Notre série	60%

Dans notre étude la douleur osseuse isolée était le motif de consultation le plus fréquent, présent chez 60% des cas. Elle a siégé essentiellement au niveau lombaire, nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature.

3. Manifestations cliniques :

3.1 Les manifestations générales :

Un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'un autre néoplasie [130]. D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 4cas, soit 40%. Cette altération de l'état général était souvent le fait du retard de consultation et concernait souvent la population la plus âgée.

3.2 Les manifestations osseuses

3.2-1 Les douleurs osseuses.

Les douleurs osseuses sont fréquentes 57.14% et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistantes aux antalgiques simples et entraînant une importance fonctionnelle douloureuse. Il peut se greffer parfois une note mécanique [131].

Le tableau suivant montre la fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs.

Tableau XXXV: La fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs

Auteurs	Douleurs osseuses
Kyle [132]	68%
Bataille .R [123]	70%
Koffi .K.G [133]	66%
EL Mezouar.I [118]	63,7%
Notre série	57.14%

3.2-2 Les tuméfactions osseuses :

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels : crâne, mandibules, côtes, clavicules et sternum [130].

La présence de ces tumeurs a été relevée chez 4 patients, soit 40 % de la série rapportée, et 28.57 % des différentes atteintes osseuses, avec des localisations différentes ; 10 % au niveau vertébrale ; 10% au niveau des membres inférieurs ; 20% au niveau du sternum.

3.2-3 Les fractures sur os pathologique :

Le tableau suivant montre la fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs.

Tableau XXXVI: La fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Auteur	Fractures pathologiques
Brahem.M, et al [100], Tunisie	10,6%
Ndomocrah.A et al [126], Bangui	6,7%
Ngoné.G [110], Dakar	18,2%
Koffi .K.G [133]	10%
Benyaich .I [124]	13%
EL Mezouar.I [118]	8.2%
Notre série	10%

3.3 Les manifestations neurologiques :

Selon Walsh [134], la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. Dans notre série nous les avons constatés seulement dans 30% des cas. Ceci est dû au fait que les malades peuvent être vus directement en neurologie. En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment les compressions médullaires. Les compressions médullaires représentent la principale cause des

atteintes neurologiques dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal dans 9 cas sur 10 associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodiques. [135,136]

3.4 Les manifestations infectieuses.

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés comme le pneumocoque. Tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons [137], [138]. Selon Kyle [132], elles sont présentes dans 15% des cas. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires puis urinaires. Les germes les plus souvent en cause sont les Gram+et les Gram-, plus rarement Candida Albicans, herpès et Zona. La tuberculose est fréquente au cours du MM [130]. Selon Koffi. G [133], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses. Dans notre série, les infections étaient fréquentes (50%), les infections urinaires viennent en première position avec 60% des cas, suivies par les infections pulmonaires avec 20% cas et le sepsis avec 20% des cas.

3.5 Les manifestations rénales.

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

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

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies [139], [140], [141].

Dans notre étude les manifestations rénales sont représentées surtout par l'insuffisance rénale qui a été notée dans 3 cas soit 30%.

Nos résultats rejoignent globalement les données de la littérature.

3.6 Les manifestations liées à l'hypercalcémie.

L'hypercalcémie est une complication fréquente (2/3 des cas) du MM . Elle est le plus souvent latente cliniquement mais parfois elle peut être à l'origine de signes évocateurs :

- ✓ Signes généraux : déshydratation.
- ✓ Signes digestifs: douleurs abdominales, constipation, anorexie et vomissement.
- ✓ Signes neurologiques et psychiques : troubles confusionnels, obnubilation voir coma.
- ✓ Syndrome polyuro polydipsique.
- ✓ Insuffisance rénale.

L'incidence de l'hypercalcémie au cours du MM est très diversement appréciée selon les auteurs.

Tableau XXXVII : Fréquence de l'hypercalcémie selon les auteurs

Auteurs	Hypercalcémie
Kyle [132]	30%
Bataille.R [123]	27%
Benyaich .I [124]	46.6%
Notre série	30%

III. Profils biologiques :

1. Désordres biochimiques:

1.1 La protidémie : [142,143]

La protidémie totale est souvent élevée, du fait de l'existence d'une lgm.

Elle peut être supérieure à 100 g/l.

Dans notre série 5 patients avaient un taux de protides élevé, dont 3 protidémies supérieures à 100 g/l

1.2 L'électrophorèse des protides sériques:

Dans 80% des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant le plus souvent à une protéine monoclonale (de type IgG ou IgA) migrant dans la zone des gamma-globulines, des β -globulines, plus rarement des α 2-globulines.

Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic étroit à l'EPS. Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie.

Rarement, l'absence de pic étroit sur l'EPS est en rapport avec un MM non excréant.
[142]

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

Auteurs	Gamma	Bêta	Alpha	Bloc bêta-gamma
Kyle [132]	53%	21%	1%	–
El Mezouar [118]	31%	6,7%	–	–
Benyaiche[124]	51%	11,22%	0%	3,06%
Bouaouad [122]	67,5%	17,5%	2,5%	0
Notre série	60%	10%	0	–

Dans notre série un pic monoclonal a été retrouvé de façon variable chez 7 patients, soit 70%, avec prédominance de la migration dans la zone des gammaglobulines dans 85.71% des cas.

1.3 L'immunofixation des protéines sériques : [142, 144]

L'immunofixation des protéines sériques permet d'identifier la protéine monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère.

Environ 55% des MM sont de type IgG, 25% sont de type IgA et 15% sont à chaînes légères. Les 5% restants sont constitués de variantes rares (non excréteurs ou non sécrétant, biclonaux, IgD, IgM, IgE).

Concernant les chaînes légères, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda.

Dans notre série, l'immunofixation sérique a montré la prédominance des MM à IgG chez 60% des patients avec prédominance des chaînes légères kappa dans 60% des cas.

Tableau XXXIX : Etude comparative de l'immunofixation des protides sériques et urinaires

Type de l'immunoglobuline	IgG	IgA	IgM	IgD	Chaînes légères	Non excréteur
Asmaa EL HOUZI [119]	67,5%	17,5%	0	0	12,5%	2,5%
Kyle [132]	59%	23%	0%	1%	17%	–
Bataille.R [123]	51.5%	28%	–	–	20.5%	–
Notre serie	60%	10%	0	0	20%	10%

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères dans notre série a montré une prédominance des chaînes légères de type Kappa chez 60% des cas, contre 30% des cas des chaînes légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature. Nous pouvons cependant dire que le type de chaînes légères observé doit être dépendant du type d'Ig et de la sévérité du myélome multiple, ce d'autant plus que la nature de la chaîne légère observée a moins d'intérêt diagnostique que pronostique.

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

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

Auteurs	Kappa	Lambda	Ratio K/L
Kyle [132]	60%	30%	2
Bataille.R [29]	64.2%	35.8%	1.79
Koffi K.G [24]	75%	25%	3
Notre série	60%	30%	2

1.4 Le dosage pondéral :

Le dosage pondéral permet de retenir un profil très évocateur de MM à IgG ou à IgA, caractérisé par une augmentation respective du taux de l'Igm en question [143]. Il permet également de calculer le rapport K/λ , permettant ainsi de détecter la présence des CLL si ce rapport est perturbé et aide au typage de l'Igm.

Dans notre étude, l'IgG a prédominé chez 6 patients, soit 60% des cas.

L'IgA était présente chez 10%. Le K/λ était perturbé chez 80% des cas.

1.5 La Protéine C-Réactive :

Dans le MM, la CRP est significativement augmentée [145]. Ceci est dû au rôle de l'IL 6 sécrétée en grande quantité par le microenvironnement tumoral, dans la stimulation des hépatocytes responsables de la production de certaines protéines de l'inflammation telle que la CRP [146]. Ainsi la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [147].

D'après notre étude, la CRP en dehors de toute infection est augmentée chez 3 cas (soit 30%).

1.6 Le taux d'albumine : [142]

Une hypoalbuminémie est un indicateur d'une maladie avancée.

Dans notre série, l'albuminémie était inférieure à 35 g/l chez 8 patients, soit 80% des cas.

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.

1.7 La calcémie : [148]

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et dans la surveillance du MM. L'hypercalcémie représente une urgence médicale. Elle est considérée comme la cause essentielle de l'insuffisance rénale au cours du MM. Elle est le reflet de la résorption ostéoclastique.[148]

Elle est présente au moment du diagnostic chez environ 20% des patients.

Dans notre série, l'hypercalcémie a été notée chez 4 patients, soit 40% des cas, dont 2 cas avaient une hypercalcémie majeure (supérieure à 120mg/l).

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

Auteurs	Hypercalcémie
Kyle [132]	30%
Bataille.R [123]	27%
Benyaiche [124]	46,6%
Bouaouad [122]	35%
Notre série	40%

1.8 La fonction rénale : [149]

L'atteinte rénale est fréquente au cours du MM, et pose des problèmes de diagnostic et de choix thérapeutique.

Au diagnostic, l'IR est présente chez 20 à 56% des patients. [151]

Dans la classification de Durie et Salmon, le MM est dit de stade B dès qu'il existe une atteinte rénale (créatinine > 175 μ mol/l ou 20mg/l).

Dans notre série, l'insuffisance rénale était présente chez 4 patients, soit 40%.

1.9 Le dosage de la β 2-microglobuline : [149]

La β 2-microglobuline est un facteur pronostique essentiel. Son élévation est liée à une forte masse tumorale et corrélée à une survie plus courte.

La valeur seuil considérée est 3,5 mg/l.

Dans notre série, la β 2-microglobuline, en l'absence d'une insuffisance rénale, était supérieure à 3,5mg/l chez 6 patients, soit 60% des cas.

2. Données hématologiques et anatomopathologiques.

La VS est le plus souvent élevée (> 50 mm à la première heure) ou très élevée (> 100 mm). Parfois la VS est peu augmentée, voire normale, dans les cas de MM à chaînes légères, MM non excréant, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline).[142]

Tableau XLII : Résultats de la VS dans différentes séries.

Auteu	VS mm	Nbre de	Pourcentage (%)	Total
Kyle(1975)[132]	10-50	201	34	841
	50-100	320	38	
	>100	320	38	
Bouaouad [122]	10-50	19	47,5	40
	50-100	13	32,5	
	>100	8	20	
Benyaiche[124]	10-50	13	13,6	95
	50-100	20	21	
	100-150	45	47,3	
	>150	17	17,8	
Notre série	10-50	4	40	10
	50-100	3	30	
	>100	3	30	

2.1 Le taux d'hémoglobine (Hb) :

Le taux d'hémoglobine peut être normal ou bas. Une anémie normochrome normocytaire arégénérative est observée dans 60% des cas. Elle peut parfois être très importante ($Hb < 8g/dl$). Son mécanisme est multifactoriel. L'Anémie hémolytique auto-immune est exceptionnelle. Parfois la numération des GR peut poser certains problèmes techniques secondaires à l'agglutination des GR par l'Ig monoclonale, entraînant le classique phénomène de rouleaux de GR visualisé sur le frottis sanguin[125]. La fréquence du syndrome anémique biologique est estimée à des valeurs différentes: 58% pour R.Bataille[123] . Tandis que la fréquence de l'anémie sévère est estimée à 25% pour Koffi K.G [133]. Dans la série historique de la Mayo clinique, 62% des patients avaient un taux d'Hb inférieur à 12 g/dl (et 8% inférieur à 8 g/dl). [132]

Dans notre série, l'anémie est présente dans 80% des cas et elle est sévère ($Hb < 7g/dl$) dans 12.5% des cas.

2.2 Le taux de globules blancs :

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie. L'hyperleucocytose au dépend des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare: 9,5% selon Kyle [132]. Dans notre étude, la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans 10%, alors que l'hyperleucocytose a été mentionnée dans 10%.

2.3 Le taux de plaquettes :

La thrombopénie résulte d'une insuffisance de production médullaire. Sa part dans la genèse des hémorragies est partielle. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués .Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie [152]. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [153]. Dans

notre série, le taux de plaquettes est inférieur à 150000/mm³ au moment du diagnostic dans 20% descas.

2.4 Le myélogramme

Le myélogramme permet l'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire et ça représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [155]. Il est toutefois indispensable de confronter les résultats de l'examen médullaire avec les données des autres investigations cliniques et paracliniques. La moelle est prélevée de préférence à la crête iliaque, ce qui permet d'obtenir dans un même temps du matériel d'aspiration pour frottis (examen cytologique) et un cylindre de biopsie (examen histologique). Ces deux techniques, aspiration et biopsie, sont complémentaires, car la distribution de la plasmocytose dans la moelle osseuse est souvent hétérogène [156]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors du myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Tableau XLIII : Résultats du myélogramme dans différentes séries

Auteurs	Taux de plasmocytes en pourcentage					
	<10%	10-30%	30-60%	>60%	diluée	Non fait
Bouaouad[122]	-	22,5%	40%	17,5%	20%	-
Boukhiri [154]	17%	26%	< 49%		-	4%
Benyaiche[124]	13,97 %	27,39 %	17,20%	16,20 %	-	5,1%
Notre série	-	40%	30%	10%	20%	-

Dans notre série, le myélogramme a montré une moelle riche, envahie à plus de 10% des plasmocytes chez 80% des patients, parmi lesquels 90% avaient des plasmocytes dystrophiques. Ces plasmocytes observés présentaient des critères cytologiques de malignité, il s'agissait surtout des multiples noyaux, des noyaux centraux, des plasmocytes vacuolés, des plasmocytes en Mottes et des plasmocytes flammés .10% des patients avaient des plasmocytes d'allure normale. La valeur des plasmocytes précisé dans le myélogramme était significative chez 80% de nos patients car variait entre 10% et 80%. Nos conclusions rejoignent les données de la littérature.

La BOM a été pratiquée chez 3 patients. L'index de marquage des plasmocytes indique le pourcentage de cellules malignes en phases S de synthèse d'ADN. Ce paramètre semble corrélé au taux de plasmocytes nucléoles retrouvés au myélogramme . Cet index n'a été recherché chez aucun de nos patients.

IV. Aspects radiologiques

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

Radiographie standard du squelette

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

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

Les lésions osseuses sont variables dont la plus évocatrice du MM sont les lacunes à l'emporte-pièce surtout visibles sur la radiographie du crâne de profil. Ce sont des lacunes arrondies, à contours réguliers, plus petites, plus nettes, sans condensation périphérique ni réaction périostée. Ce classique caractère à l'emporte-pièce permet de différencier ces images

des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crane (figure 27).

D'autres lésions osseuses peuvent exister: des images de décalcification, les facteurs et les tassements vertébraux [160]. Les lésions ostéolytiques ont été observées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os. Au niveau du rachis, elles atteignent essentiellement l'arc antérieur, respectant les pédicules et entraînant souvent des tassements [163]. Au niveau du crâne, le classique caractère à l'emporte-pièce (sans condensation péri lacunaire) permet de différencier ces images des autres lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crâne [161]. Au niveau des os longs, courts plats, l'ostéolyse entraîne des géodes multiples [163]. Sur les os longs, une ostéolyse sous corticale ronde ou ovale entraînant une érosion du bord endostéal est très évocatrice du myélome. Sur les côtes ou le bassin, la corticale peut être soufflée, voire rompue, avec parfois un envahissement des parties molles sans réaction périostée [163]. En 1975 ont été individualisés 4 grades de gravité radiologique:

- ✓ Grade0:os apparemment normal.
- ✓ Grade1:ostéoporose.
- ✓ Grade2: lésions ostéolytiques.
- ✓ Grade3:destruction osseuse importante et/ ou fractures [164].

TDM

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

risque fracturaire ou d'instabilité, et peut mettre en évidence l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra-médullaire.

Le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Un des points 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 [158], le scanner basse-dose semble alors une alternative réaliste aux clichés conventionnels.

IRM

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

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

détectées en IRM ne sont pas visibles en radiographie standard);

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

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

Autres explorations

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

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

Notre étude

Au cours de notre étude :

- L'atteinte du crâne a été constatée dans 60% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable.
- L'atteinte du rachis a été retrouvée dans 80% le signe radiologique le plus fréquent est le tassement vertébral (30%) déminéralisation osseuse (30%)
- L'atteinte des os longs a été notée dans 4 cas sous forme de lacunes et dans 1 cas on a noté une fracture de l'humérus droit.

En Algérie [128], nous avons trouvé que la déminéralisation osseuse diffuse a été dans 85% des cas, les lacunes dans 60%, les tassements vertébraux dans 45% et la lyse osseuse dans 30% des cas.

En Côte d'Ivoire [110], les lésions radiologiques classiques ont été observées dans 78% des cas, ces lésions ont été dominées par les géodes dans 33% des cas, localisées principalement au niveau du crâne et du bassin. La déminéralisation osseuse intervient en seconde position avec 28% des cas, ensuite viennent les tassements vertébraux (26% des cas) et les fractures des os longs (13%). Ces différentes lésions radiologiques ont été rapportées par la plupart des auteurs et constituent de ce fait les lésions radiologiques classiques du MM [132].

V. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE :

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

Classification Salmon et Durie voir (**Rappels / critères pronostiques**)

Tableau XLIV: Stades de Salmon et Durie.

	Stades %		
	I	II	III
Bataille [123]	5.4%	15.6%	79%
Koffi K.G [133]	22%	18%	60%
El Mezouar [118]	0	13.8%	86.2%
Benyaiche[124]	5.10%	16.32%	78.5%
Notre série	0	40%	60%

Selon la classification de Durie et Salmon, 60% de nos patients sont découverts au stade III contre 40% pour Le stades II. nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un

stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

VI. Prise en charge thérapeutique et profil évolutif sous traitement :

voir (rappels / prise en charge thérapeutique) .

Le MM multiple reste une maladie incurable, toutefois sa prise en charge a connu des progrès thérapeutiques récents. Le traitement par Melphalan–Prednisone est resté pendant longtemps le traitement de référence du myélome chez les sujets de plus de 65 ans avec 53 % de patients répondeurs. Les combinaisons de chimiothérapies ont permis d'obtenir un meilleur pourcentage de répondeurs mais sans amélioration en termes de survie. L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de rémission complète avant la procédure d'intensification. Pour les patients âgés de moins de 65 ans, l'autogreffe de cellules souches périphériques suivie d'une chimiothérapie est actuellement le traitement de référence, souvent précédée par un traitement d'induction. voir (rappels / prise en charge thérapeutique) .

Traitement du myélome multiple pour les patients admissibles à une greffe :

Pour les patients âgés de moins de 65 ans et admissibles à une greffe de cellules souches, on utilise en clinique depuis quelques années un traitement de première intention (induction) au bortézomib avec la dexaméthasone par voie orale. Cette association s'est montrée supérieure au traitement standard antérieure qu'était le protocole de chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone)[165]. D'autres traitements d'induction combinant trois agents (par exemple, ajout de thalidomide ou de lénalidomide) ont également montré leur efficacité[166] Actuellement, en France, le traitement d'induction de référence est l'association de bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour.

Au cours de la présente étude, 8 patients admissibles à une greffe, 7 cas soit 87.5% ont reçu une induction, par 3-4 cures selon le protocole VTD, 1 Cas soit 12.5% a reçu une induction par , 6 cures selon le protocole CDT (Bortézomibe était non commercialisé au maroc) Ces traitements ont permis à 6 patients de subir une greffe de cellules souches . le choix thérapeutique en parfait accord avec les recommandations.

Plusieurs études randomisées ont montre la supériorité des traitements d'induction contenant un ou deux nouveaux agents sur les inductions de type VAD (vincristine, doxorubicine et dexamethasone) [167]. Ces nouveaux traitements ont permis d'augmenter les taux de réponse avant ACSH, avec des taux de RC et de très bonne réponse partielle (TBRP) plus élevés.

Dans notre série , l'évolution des patients éligibles a l'ASCT mais non autogreffés été marqué par ; (il s'agit de deux cas 1 patient a refusé , et l'autre patient n'a pas pu bénéficié vu l'échec de Mobilisation de cellules souches) les deux patients ont été classé TBRP selon la classification IMWG , les autres patients éligibles a l'ASCT et autogreffés par la suite ont été classé en post induction 50%TBRP , 33%RP , 10% MP , les réponses aux traitement rejoignent ainsi la plupart des séries de la littérature.

Le concept de la chimiothérapie haute dose suivie d'une ACSH remonte aux années quatre-vingt : l'objectif de l'ASCT est de diminuer la durée, la sévérité et la toxicité de la myelosuppression induite par la chimiothérapie haute dose. L'intergroupe francophone du myélome (IFM) a été le premier a montrer, dans une étude randomisée, la supériorité de l'ASCT sur le traitement conventionnel chez les patients de moins de 65 ans en termes de réponse, de survie globale (OS, pour overall survival) et de survie sans progression (PFS, pour progression free survival).

Récemment, au vu des résultats impressionnants des nouveaux agents, la place de l'ASCT a été remise en question par de nombreux investigateurs, conduisant au développement

d'essais randomisant une combinaison des nouveaux agents sans et avec une ACSH. Les résultats de ces essais, encore attendus aujourd'hui, permettront probablement de répondre sur la place de l'ASCT dans le traitement de première ligne des sujets jeunes à l'ère des nouveaux traitements. Des résultats préliminaires sont disponibles pour l'un de ces essais [168], qui suggèrent que l'ASCT diminue le risque de progression mais que l'OS reste comparable entre les deux bras. Un suivi plus long est cependant indispensable pour tirer des conclusions définitives [168].

Dans notre série, l'évolution des patients éligibles à l'ASCT et autogreffés par la suite ont été classés en post ASCT 33.33% RC, 33.33% TBRP, 16.33% RP, 16.33%MS, 0 %MP les réponses au traitement rejoignent ainsi la plupart des séries de la littérature.

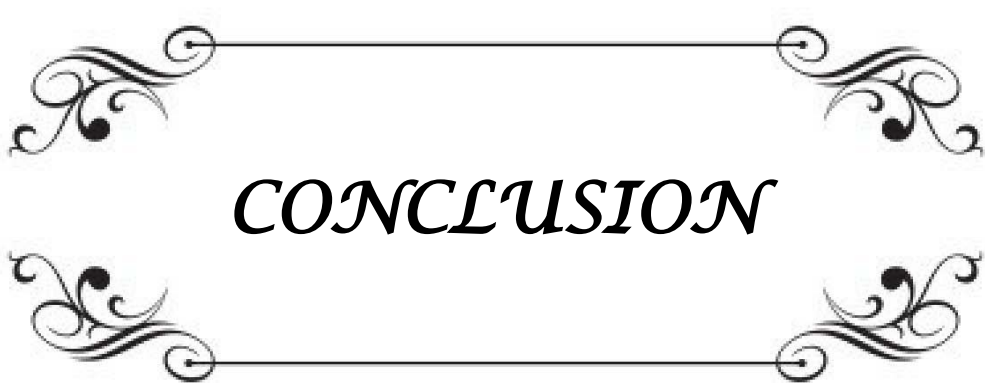
Traitement du myélome multiple en première intention pour les patients non admissibles à une greffe

Pour les patients symptomatiques qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches, le traitement de référence en première intention est composé de melphalan, de prednisone et de thalidomide (MPT) ou de melphalan, de prednisone et de bortezomib (MPV)9. Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association habituelle melphalan-prednisone

La combinaison incluant melphalan, prednisone et thalidomide a été la première à être approuvée en Europe en 2007 pour le traitement de première ligne du MM du sujet âgé. Six études randomisées de phase III – dont les deux principales étaient françaises et conduites par l'IFM –, rassemblées par la suite dans une méta-analyse sur données individuelles, ont comparé cette combinaison au schéma traditionnel historique, de type melphalan-prednisone (n = 1 685 patients). Le schéma MPT améliore de façon significative la survie sans événement (médiane de survie avant événement : vingt mois contre quinze) ainsi que l'OS (médiane de survie : 39 mois contre 32,7 mois) par rapport à MP. Cependant la combinaison MPT présente des toxicités non négligeables comme des neuropathies cumulatives, dose- et durée-dépendantes, secondaires

au thalidomide ainsi que des accidents thromboemboliques précoces obligeant 40 à 45 % des patients à arrêter le traitement, Au cours de la présente étude 2 patients étaient non éligibles à l'ASCT.

Les 2 patients ont bénéficié du Protocole MPT – melphalan, prednisone et thalidomide ; l'évolution été marqué par une réponse classée TBRP et RP selon les critères des réponses IMWG .



CONCLUSION

Le myélome multiple est une affection rare, sévère et incurable. Son diagnostic est simple, mais il pose encore des difficultés thérapeutiques.

Au cours des dernières années, la mise au point de divers facteurs pronostiques ainsi que l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques ont permis une meilleure prise en charge des patients.

L'étude rétrospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques , biologiques et thérapeutiques du MM.

De cette étude, on peut déduire que le myélome multiple dans notre centre touche des sujets plus jeunes par rapport à la littérature L'âge moyen dans notre série était de 61,7 ans avec une prédominance masculine. La présentation clinique et paraclinique de nos patients est superposable à celle de la littérature.

Sur le plan thérapeutique, malgré le faible effectif des patients recrutés.

Le choix thérapeutique est en parfait accord avec les recommandations. Le profil évolutif de nos patients concorde avec les données de la littérature.

En effet il faut réaliser des études multicentriques, à l'échelle nationale, qui aboutiront à l'élaboration d'un référentiel marocain, permettant d'unifier nos protocoles thérapeutiques, ceci pourrait améliorer la qualité de prise en charge de nos malades par l'introduction de nouvelles molécules dont l'utilisation est moins contraignante que la réalisation de l'autogreffe dans notre pays qui nécessite une couverture sociale généralisée.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "RESUMES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

RESUMES

Résumé

Notre étude a porté sur Dix patients atteints de myelome multiple(MM) hospitalisés de Janvier 2013 à décembre 2016 dans le service de medecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, dont le diagnostic était retenu selon les nouveaux critères diagnostiques définis par l'IMWG.

Cette étude a pour but de revoir les différents aspects du MM et de les comparer aux données de la littérature.

L'âge moyen de nos patients était de 61.7 ans avec un sexe ratio (H/F) de 1.5, le délai médian entre le premier symptôme et le diagnostic était de 12 mois, les signes osseux ont dominé la présentation clinique, la douleur osseuse était révélatrice dans 60% des cas, les signes hématologiques (70%) et les signes généraux (40%).

Sur le plan radiologique : les atteintes ostéolytiques du crâne et du rachis étaient très fréquentes.

Sur le plan biologique ont été notés : une VS accélérée chez tous les patients, une anémie chez 80% des patients, une thrombopénie chez 20% et une leucopénie chez 10% des cas. Le myélogramme a permis le diagnostic dans 80% des cas avec une plasmocytose à plus de 30% dans 40% des cas. L'immunoglobuline monoclonale était une IgG (60%), une IgA (10%), une chaîne légère (20%). Un myélome était non sécrétant (10%).

Selon la classification pronostique de Durie et Salmon nos patients étaient aux : stade III (60%) stade II (40%), selon le score international ISS nos patients étaient aux : stade 3 (50%) stade 2 (30%) stade 1 (20%). L'hypercalcémie, l'insuffisance rénale et l'anémie étaient notées respectivement dans 40%, 30% et 80%.

Le traitement d'induction était basé sur le protocole associant : Bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD) pour les patients admissibles à une greffe (87.5%), et le protocole melphalan, de prednisone et de thalidomide (MPT) pour les autres.

Selon les critères IMWG de réponse au traitement : 33.33 % sont en RC ; 33.33% en TBRP ; 16.33 % en RP et 16.33% en MS pour les patients éligibles à l'ASCT et autogreffes, pour les patients non éligibles à l'ASCT, 50% sont en TBRP et 50% en RP.

A travers cette modeste expérience de notre service, Nous retenons que l'adoption de nouveaux protocoles de chimiothérapie associée à l'ASCT a permis une nette amélioration du pronostic de cette affection longuement réputée redoutable.

ملخص

يتعلق هذا العمل بدراسة لعشر حالات النقيوم المتعدد أجريت ما بين يناير 2013 وديسمبر 2016. في مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش . حيث كان التشخيص المرضي يؤكد طبقا لمعايير التشخيص المعتمدة لدى مجموعة عمل النقيوم المتعدد الدولية IMWG.

و لهذه الدراسة هدف مراجعة مختلف مظاهر النقيوم المتعدد مع مقارنتها بالمعطيات الأدبية.

كان متوسط عمر المرضى هو 61.7 سنة مع هيمنة ذكورية (3 رجال / امرأة) . أما متوسط الوقت الزمني الفاصل بين أول عرض و التشخيص كان هو 12 شهرا . كما لوحظ أن آلام العظام كانت هي المهيمنة على المظاهر السريرية حيث كشفت عن المرض في 60% من الحالات . متبوعة بالأعراض الدموية (70 %) و الأعراض العامة (40%).

و على المستوى الإشعاعي : فإن الإصابات الانحلالية للعظام القحفية والفقرية كانت هي المهيمنة على بقية الإصابات . و على المستوى الحيوي فقد تم تسجيل : ارتفاع سرعة التثفل لدى جميع الحالات , وفقر الدم لدى 80% من الحالات , قلة الصفائح 20%, قلة الكريات البيضاء لدى 10% من الحالات . ولقد تم تشخيص المرض عن طريق تصوير النخاع العظمي لدى 80% من المرضى، حيث أظهر وجود كثرة المصوريات النخاعية أكثر من 30 % في 40% من الحالات .

الغلوبلين وحيد النسلية كان عبارة عن : IgG في 60 % من الحالات , IgA في 10 % من الحالات . أما الحالات الأخرى يتعلق الأمر إما بالنقيوم الغير الافرازي 10% من الحالات أو نقيوم بسلسلة خفيفة لدى 10%.

حسب التصنيف التوقعي DURIE et SALMON لتطور المرض فإن المرضى تم تصنيفهم 60 % في المرحلة 3 و 40% في المرحلة 2 . أما حسب التصنيف العالمي ISS فإن المرضى كانوا على الشكل التالي : 50% في المرحلة 3 , 30 % في المرحلة 2 و 20 % في المرحلة 1 . فرط كالسيوم الدم , القصور الكلوي و فقر الدم تم تسجيلهم على التوالي بنسب 40%, 30% و 80% . على المستوى العلاجي فإن العلاج بتركيز جرعات العلاج الكيميائي (VTD) بالنسبة للمرضى الذين تتحقق فيهم شروط إجراء عملية زراعة نخاع العظم الذاتي كان الوحيد الأكثر استعمالا لدى 87.5 % . كما تم استعمال العلاج بتركيز جرعات العلاج الكيميائي (MPT) بالنسبة للآخرين .

تبعاً لمعايير التجاوب مع العلاج المعتمدة لدى مجموعة عمل النقيوم المتعدد الدولية IMWG. بالنسبة للمرضى الذين تتحقق فيهم شروط إجراء عملية زراعة نخاع العظم الذاتي و تم إجرائها بالفعل فقد لوحظ : إستجابة جزئية جيدة للغاية لدى 33.33% , إستجابة كاملة لدى 33.33%, إستجابة جزئية لدى 16.33%, نقيوم مستقر لدى 16.33% . أما بالنسبة للمرضى لا تتحقق فيهم شروط إجراء عملية زراعة النخاع فقد لوحظ : إستجابة جزئية جيدة للغاية لدى 50%, إستجابة جزئية لدى 50% من الحالات.

من خلال هذه الدراسة المتواضعة في مصلحة الطب الباطني , نخلص أن اعتماد الأنظمة الجديدة للعلاج الكيميائي مقترنة بال ASCT أدى الى تحسن ملحوظ في تطور مرض النقيوم المتعدد الذي ظل لمدة طويلة مرض لعين .

Abstract

This work concerns a study of 10 cases of myeloma multiple MM carried out between January 2013 and December 2016 in the intern medicine department of the HMA .and whose diagnosis are confirmed according to the new diagnostic criteria defined by IMWG.

The point of this study is to see the different aspects of MM and compared with the data from the literature.

As far as epidemiology is concerned the the average age of our patients was 61.7 years and sex ratio (M/W) was 1.5 , the median time between consultation and diagnosis was 12 months, Bone signs dominated the clinical presentation, bone pain was revealed in 60% of the cases, haematological signs (70%) and general condition (40%).

On the radiological plan: ostéolytic infringement of the vertebral column and the crane damage was very frequent.

On the biological plan: Sedimentation rate was accelerated in all patients, anemia in 80% of patients, thrombocytopenia in 20% and leukopenia in 10% of cases.the myelogram allowed the diagnosis in 80% of the cases with more than 30% plasmocytosis in 40% of the cases.the monoclonal immunoglobulin was an IgG (60%), an IgA (10%), a light chain (20%). Myeloma was non-secretory (10%).

According to the prognostic classification of Durie and Salmon our patients were at: stage III (60%) stage II (40%), According to the international ISS score our patients were at stage 3 (50%) stage 2 (30%) stage 1 (20%). Hypercalcemia, kidney failure and anemia were noted in 40%, 30% And 80%.

The induction treatment was based on the protocol combining: Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) for patients eligible for a transplant (87.5%), and the melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) protocol for the others. According to the IMWG criteria for response to treatment: 33.33% are in complete response; 33.33% in very good partial response; 16.33% in partial reponse and 16.33% in stable disease for patients eligible for ASCT and autografts, for patients not eligible for ASCT, 50% are in very good partial response and 50% in partial reponse.

Through this modest experience of our service, we note that the adoption of new chemotherapy protocols associated with ASCT has led to a marked improvement in the prognosis of this dreadful disease

ANNEXES

Annexe 1

Annexe 1 : Schémas des protocoles de chimiothérapie cités dans notre travail.

I. Le protocole VAD :

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

II. Le protocole Vel-Dex :

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

III. Le protocole CDT :

Molécule	Voie	Posologie	Rythme
Cycophosphamide	IV	300mg/m ²	J1 à J15
Dexaméthasone	PO	40mg/j	J1 à J4 J1 à J11
Thalidomide	PO	200mg /j	En continu

IV. Le protocole MP :

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

V. Le protocole MPT :

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

VI. Le protocole VTD :

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

VII. Le protocole VMCP :

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

VIII. Le protocole RD :

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

Annexe 2

Fiche d'exploitation

Identification du patient

NOM & PRENOM : SEXE : ☐ M ☐ F

Age :

Date d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

ATCD :

☐ Produit toxique type ☐ Profession: ☐ ATCD familiaux:

☐ Date de début des symptômes:

Délai entre diagnostic et traitement :

Sx cliniques

Sd osseux : ☐ douleurs osseuses, siège

☐ Fracture pathologique

☐ Tumeurs osseuses

Sd hématologique

☐ Sd anémique

☐ Sd hémorragique

☐ Sd infectieux siège

☐ urinaire

☐ pulmonaire

☐ Sd gg

☐ SPMG

☐ HPMG

Sx généraux ☐ T°

☐ AMG

Sx d'hyperviscosité ☐ troubles visuels

☐ signes de défaillance

Sx neurologiques

☐ sciatalgies

☐ Compression médullaire

☐ complète ☐ incomplète siège

☐ Neuropathies périphériques

Sx cliniques de l'hypercalcémie ☐ nausées

☐ état de déshydratation

Complications révélatrices:

☐ insuffisance médullaire ☐ complications osseuses

☐ infections récurrentes ☐ atteinte rénale

Bilan

Biologique NFS

• HB= VGM= CCMH= réticulocytes=

- GB= Lym= PN= PLQ=
- VS= CRP=
- Na= K= Urée= créatine= acide urique=
- Protides= PU de 24h=
- Calcémie= phosphorémie=
- GOT= GPT= Gamma GT=
- BILT= Chol T= TG= ECBU=
- Bilan infectieux
- EPP sanguine: Alpha 1 Alpha2 Beta 2 Gamma
- IEPP sanguine: Ig G= IgA= IgM= chaînes légères Kappa Lambda
- Myelogramme :
- BOM+empreinte
- Biopsie osseuses:

Radiologie

- Rx de crâne lésions lytiques à l'emportepièce nombre
- Rx grill costal
- Rx rachis
- Rx de bassin ☐ déminéralisation osseuse diffuse
- Rx des os longs ☐ lacunes avec soufflure
- TDM du rachis (bone scan)
- IRM médullaire
- PET-CT :

Classification :

- Stade classification SALMONetDURIE ☐ I ☐ II ☐ III
- Critères IMWG :
 - MM myelome multiple active) ☐
 - Myelome asymptomatique (Smoldering multiple myeloma) ☐

Traitement

DDT

Traitement

☐ Chimio induction ☐ Autogreffe

Evolution sous traitement

☐ CR ☐ S CR ☐ VGPR ☐ PR ☐ SD

Evolution de long cours :

☐ Décédés ☐ perdues de vue

☐ toujours suivis

Pronostic

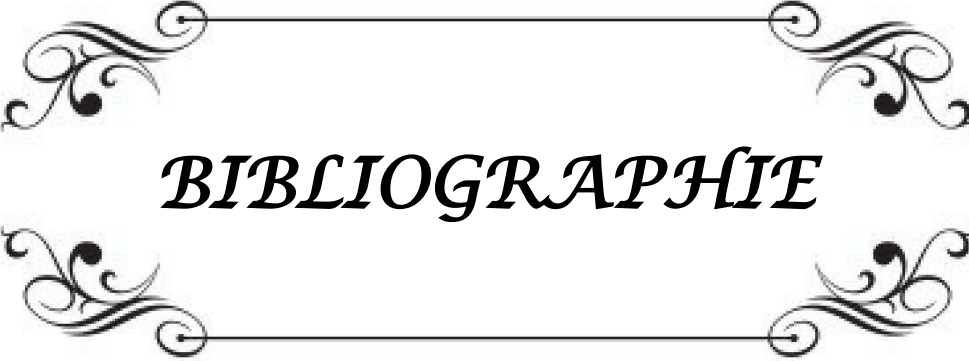
Facteurs de mauvais PC=

- ☐ Masse tumorale élevé
- ☐ Taux élevé $\beta 2$ microglobuline
- ☐ Taux élevé CRP
- ☐ Taux élevé LDH
- ☐ FISH

Index de prolifération plasmocytaire

Existence d'anomalie cytogénétiques (monosomie, délétion 13)

Score ISIS



BIBLIOGRAPHIE

1. HAS

décembre 2010 : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Myélome Multiple.

2. Emile.C.

Le myélome multiple : actualités biologiques Option/Bio, 2015 Vol 26 (531) : p. 20-21.

3. International Myeloma Foundation.

Multiple myeloma. Cancer of the bone marrow. (ed 2008/2009).

4. INCA

Survie attendue des patients atteints des cancers en France : état des lieux » ;; avril 2010 : <http://www.e-cancer.fr/toutes-lesactualites/360/4211-survie-des-patients-atteints-decancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

5. Florence Binder ,Foucard Aurélien ,Belot Patricia, Delafosse Laurent, Remontet Anne-Sophie Woronoff Nadine Bossard

Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2005 : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/myelome_multiple.pdf.

6. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P et al.

Genetic abnormalities and survival myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007;109:3489-95

7. Kyle RA et al .

course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.. 2007 Jun 21; 356(25):2582-90 94

8. . Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, Fears TR, Hoover RN

Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States, Linet MS Blood. 2006 Feb 1; 107(3):904-6.

9. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmman JA, Rajkumar SV
Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study., Alavanja MC Blood. 2009 Jun 18; 113(25):6386-91.

10. Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, Foreman BJ, Larson DR, Colby CL, Phelps TK, Dispenzieri A, Kumar SK, Katzmman JA,

Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. 2009 Jul 23; 114(4):785-90.

11. Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Koshiol J, Turesson I
Review Genetic and immune-related factors in the pathogenesis of lymphoproliferative and plasma cell malignancies., Landgren O *Haematologica*. 2009 Nov; 94(11):1581–9.
12. IMWG,
Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma working group. Br J haematol 2003 ; 121 : 749–57
13. Dr. Joëlle
GOETZ 2006 Exploration biologique de l'Immunité Humorale–Laboratoire d'immunologie–Hôpital de Haute pierre (cours d'immunologie D 1/2006).
14. Ophélie Lefebvre ,
prise en charge d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le medecin generaliste ,université pierre et marie curiefaculte de medecine paris 6
15. Lopez J, Dauwalder O, Joly P.
Intérêt et limites des dosages sériques et urinaires des chaines légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales. Ann Biol Clin 2006 ; 64(3) : 287–97
16. Katzmman JA, clark RJ, Abraham RS, et al.
Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem 2002 ; 48 : 1437–44.
17. Tiselius A, Kabat EA.
Electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. J Exp Med 1939 ; 69 :119–31
18. Kunkel HG, Tiselius A.
Electrophoresis of proteins on filter paper. J Gen Physiol 1951 ; 35: 89 118
19. Grabar P, Williams CA.
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines ; application au sérum sanguin. Biochim Biophys Acta 1953; 10 : 193–4
20. Wilson AT.
Direct immunoelectrophoresis. J Immunol 1964 ; 92 : 431–4
21. Myélome et MGUS (Gammopathies monoclonales bénignes ou de nature indéterminée) [Site éditeur CHU de Rennes]:<http://medapod.univ-rennes1.fr/medcast5/wp-content/uploads/Gammopathies-monoclonales-2009.pdf>

22. Christian ROSE ,
*Dysglobulinémie
monoclonale*, <http://www.formathon.fr/Formathon/270/dysglobulinemie-monoclonale>.
23. HAS
décembre 2010 ,Dosage sérique des chaînes légères libres,.
24. Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, et al.
*Prognostic value of circulating plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined
significance*. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5668–7
25. Steven Le Gouill,
Le myélome multiple, Intergroupe Francophone du Myélome, collection FMC, 2009.
26. Kyle RA
History of multiple myeloma. 2009
27. S. Manier, X. Leleu ;
*Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de
l'International Myeloma Working Group (IMWG) Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011)
26, 125—136*
28. M. Ananya Mandal, DM ;
[http://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-(French).aspx)
29. World Health Organization . Department of Measurement and Health Information
*Death and DALY estimates for 2004 by cause for WHO Member States (Persons, all
ages)* (2009–11–12)
30. Charlot-Lambrecht I., Salmon J.-H., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard J.-P.
*Myélome multiple. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-027- B-10,
(2011) p : 1-12*
31. Manier S., Leleu X.
*Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de
l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immunoanal Biol Spec (2011); 26: 125–36*
32. Pr Christian Berthou
Myélome multiple, 6 décembre 2004. <file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm>.
33. El Mezouar I
Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.

34. S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot,
« *Advances in biology and therapy of multiple myeloma* », *ASH Educ. Program Book*, vol. 2003, no 1, p. 248-278, 2003.
35. J. Feuillard et M. Raphaël,
« *Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques* », *Hématologie*, vol. 6, no 5, p. 345-59, 2000.
36. G. Jago, N. Robillard, D. Puthier, M. Amiot, F. Accard, D. Pineau, J.-L. Harousseau, R. Bataille, et C. Pellat-Deceunynck,
« *Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells* », *Blood*, vol. 94, no 2, p. 701-712, 1999.
37. Bertrand Arnulf.
Les myélomes avec t(4;14) 15 ans après : un sous-groupe hétérogène conservant un pronostic défavorable dicté par des mécanismes oncogènes de mieux en mieux identifiés. Hématologie. 2013;19(2):96-111. doi:10.1684/hma.2013.0790
38. Bergsagel PL, Kuehl W.M.
Chromosome translocations in multiple myeloma. Oncogene 2001 ; 20 : 5611-5622.
39. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Odero MD, et al.
Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders : primary breakpoints and clinical correlations. Genes Chromosomes Cancer 1997 ; 18 : 84-93.
40. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al.
Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. Blood 1995 ; 86 : 4250-4256.
41. Smadja NV, Leroux D, Soulier J, et al.
Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. Genes Chromosomes Cancer 2003 ; 38 : 234-239.
42. Shaughnessy J, Jr.Tian E, Sawyer J, et al.
Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma : early results of total therapy II. Br J Haematol 2003 ; 120 : 44-52.
43. M. Hallek, P. L. Bergsagel, et K. C. Anderson,
« *Multiple Myeloma: Increasing Evidence for a Multistep Transformation Process* », *Blood*, vol. 91, no 1, p. 3, janv. 1998.

44. H. Avet-Loiseau, T. Facon, B. Grosbois, F. Magrangeas, M.-J. Rapp, J.-L. Harousseau, S. Minvielle, et R. Bataille,
« *Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation* », *Blood*, vol. 99, no 6, p. 2185-2191, 2002.
45. Kuipers, J. W. Vaandrager, D. O. Weghuis, P. L. Pearson, J. Scheres, H. M. Lokhorst, H. Clevers, et B. J. Bast,
« *Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32. 3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines* », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 109, no 2, p. 99-107, 1999.
46. T Facon, I Youb-Agha-xleleu,
Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13- 014-E-10-2003.
47. Berenson J.R et al.
Etiology of multiple myeloma: What's new?
Seminars in Oncology October 1999; 26 (25), suppl 13: 2-9.
48. J. Corre, E. Labat, N. Espagnolle, 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.
49. B. Bruno, L. Giaccone, M. Rotta, K. Anderson, et M. Boccadoro,
« *Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside* », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1729-1738, 2005.
50. Nicola Guitiani,
New insight in the pathophysiology of multiple myeloma bone lesions, *Hématologie*, vol 14, n°3, Mai-Juin 2008.
51. Lise MORLON ,
Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple 2010, FACULTE DE PHARMACIE, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
52. D Bouscary, C Roux, P Ravaud,
« *Myélome multiple: manifestations cliniques* », *Encycl Méd Chir.*, 2003.
53. A. Vital,
« *Paraproteinemic neuropathies* », *Brain Pathol.*, vol. 11, no 4, p. 399- 407, 2001.

54. S. Manier et X. Leleu,

« *Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)* », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125-136, juin 2011.

55. F. Silvestris, P. Cafferio, M. Tucci, et F. Dammacco,

« *Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma* », *Blood*, vol. 99, no 4, p. 1305-1313, 2002

56. Uprichard J., Perry DJ. et al.,

Factor X deficiency. Blood 2002; 16: 97-

57. Choufani EB et al.

Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. Blood 2001; 97:1885-1887.

58. S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M.-V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, et others,

« *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma* », *Lancet Oncol.*, vol. 15, no 12, p. e538-e548, 2014.

59. IMWG,

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the international Myeloma working group. Br J haematol 2003 ; 121 : 749-57

60. RAJKUMAR SV, et KUMAR S.

Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin.Proc. 2016 ; 91(1) : 101-119.

61. RAJKUMAR SV.

Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. Am. J. Hematol. 2016 ; 91 : 90-100.

62. DURIE BG, et SALMON SE.

A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting. Cancer. 1975; 36 (3) : 842-854.

63. DURIE BG.

The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of DURIE/SALMON PLUS staging system. Eur. J. Cancer. 2006 ; 42 : 1539-1543.

64. DURIE BG, KYLE RA, BELCH A, BENSINGER W, BLADE J, BOCCADORO M, et al.
Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol. J. 2003 ; 4 (6) : 379-98.
65. MIHAILOVIC J, et GOLDSMITH SJ.
Multiple myeloma: 18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging. Semin. Nucl. Med. 2015 ; 45 : 16-31.
66. GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J, et al.
International staging system for multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (15): 3412-3420.
67. PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, LOKHORST HM, GOLDSCHMIDT H, ROSINOL L, et al.
Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J. Clin. Oncol. 2015 ; 33 (26) : 2863- 2869.
68. GREENBERG AJ, RAJKUMAR SV, THERNEAU TM, SINGH PP, DISPENZIERI A, et KUMAR SK.
Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. Leukemia. 2014 ; 28 (2) : 398-403.
69. RAJKUMAR SV, et KUMAR S.
Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin.Proc. 2016 ; 91(1) : 101-119.
70. Ludwig, H. et al.
Current Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents: A European Perspective. Oncologist 2010; 15: 6-25
71. I. Azaïs et al.
Nouvelles thérapies du myélome. Revue du rhumatisme 2010 ; 77 21-27.
72. J.L.Harousseau.
Traitement de première ligne du myélome multiple. Correspondance en onco-hématologie. Vol IV-n3-juillet-Aout- Septembre 2009.
73. L. Geffray et al.
Actualités thérapeutiques dans le myélome multiple. La Revue de médecine interne 2009 ; 30: 465-468.
74. Koreth J 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; 1: 183-96.

75. Harousseau JL, Attal 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), 28:4621-4629.

76. Moreau P, et al.

Bortezomib plus dexamethasone versus reduced dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma.

Blood (2011), 118:5752-5758; quiz 5982.

77. Richardson PG, et al.

Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Blood (2010), 116:679-686.

78. Reeder CB, et al.

Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial.

Leukemia (2009), 23:1337-1341.

79. Sonneveld P, et al.

Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials.

J Clin Oncol 2013;31(26):3279-87.

80. Moreau P, et al.

Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/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 randomized trial.

Blood 2002; 99: 731-5.

81. Cavo M, 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; 25: 2434-41.

82. Attal.M, et al.

single versus double autologus stem cell transplantation for multiple myeloma. N Eng J Med 2003; 349: 2495–502.

83. Attal .M, et al.

Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3289–94.

84. Cavo M, et al

Bortezomi thalidomide–dexamethasone is superior to thalidomide–dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012;120(1):9–19.

85. Robert Z .Orlowski, Don A. Gabriel.

Myélome multiple Netter. Précis de médecine interne, SECTION VIII, Affections hématologiques 2011 ; p : 594–599.

86. Attal M, et al.

Lenalidomide maintenance after stem–cell transplantation for multiple myeloma.N Engl J Med 2012;366(19):1782–91.

87. Mateos MV, et al.

Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow–up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J Clin Oncol (2010), 28:2259–2266.

88. Mateos MV, et al.

Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. Lancet Oncol (2010), 11:934–941.

89. Palumbo A, et al.

Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta–analysis of data from individual patients in six randomized trials. Haematologica (2013), 98 :87–94.

90. C. FONTAN et Valérie Pottier,
« Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie », Université de Bordeaux, Toulouse, 2014.
91. majdouline bouaouad ;
myelome multiple ;2011 ;université mohamed 5 faculté de médecine et de pharmacie rabat.
92. GJ. Morgan et al.,
ASH 2010
93. Djulbegovic B et al.
Bisphosphonates in multiple myeloma. Cochrane Database Syst Rev 2002, doi:10.1002/14651858.CD003188
94. Kyle RA et al.
American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2007; 25: 1-9.
95. Kyle R et al.
J Clin Oncol. 2007;25:3719-3736
96. BodyJJ et al.
Clin Cancer Res. 2006;12:1221-1228
97. GD Roodman.
Treatment strategies for bone disease. Bone Marrow Transplantation 2007; 40:1139-1146.
98. ValletSetal.
ASH2008. Abstract 645
99. Facon T et al.
Anémie du myélome multiple. Incidence, mécanismes et prise en charge thérapeutique. Oncologie 2002;4:106-110.
100. Leonard Naymagon and Maher Abdul-Hay.
Journal of Hematology & Oncology 2016 , DOI: 10.1186/s13045-016-0282-1
101. MANIER S, et LELEU X.
Myélome multiple : diagnostic clinique et perspectives de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011 ; 26 : 125-136.

102. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 January ; 23 (1) :3-9.
103. K. Jordan, I. Proskorovsky, P. Lewis, J. Ishak, K. Payne, N. Lordan, C. Kyriakou, C.D. Williams, S. Peters, et F. E. Davies,
« *Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health- related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study* », *Support. Care Cancer*, vol. 22, no 2, p. 417-426, 2014.
104. R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal,
« *Cancer statistics, 2015* », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 65, no 1, p. 5-29, 2015.
105. D. Hurez,
« *Epidémiologie des gammapathies monoclonales: Gammapathies monoclonales* », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 271-274, 1993.
106. D. D. Alexander, P. J. Mink, H.-O. Adami, P. Cole, J. S. Mandel, M. M. Oken, et D. Trichopoulos,
« *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature* », *Int. J. Cancer*, vol. 120, no S12, p. 40-61, 2007.
107. Haute Autorité de Santé,
Institut National du Cancer. Myélome multiple Guide – Affection de longue durée 2010.
108. 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.
109. F. Medina, C. Segundo, A. Campos-Caro, I. González-García et J. A. Brieva,
« *The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression* », *Blood*, vol. 99, no 6, p. 2154-2161, 2002.
110. G. G. Schwartz,
« *Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins.* », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 6, no 1, p. 49-56, 1997.

111. A. Jemal, A. Thomas, T. Murray, et M. Thun,
« *Cancer statistics, 2002* », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 52, no 1, p. 23-47, 2002.
112. 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
113. E. Terpos, D. Christoulas, E. Kastritis, E. Katodritou, A. Pouli, E. Michalis, I. Papassotiriou, M. A. Dimopoulos, et Greek Myeloma Study Group, « *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC* », *Eur. J. Haematol.*, p. n/a-n/a, juill. 2013.
114. [R. Khan, S. Apewokin, M. Graziutti, S. Yaccoby, J. Epstein, F. van Rhee, A. Rosenthal, S. Waheed, S. Usmani, S. Atrash, et others,
« *Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma* », *Leukemia*, vol. 29, no 5, p. 1195-1201, 2015.
115. S.-H. Jung, J.-S. Ahn, D.-H. Yang, M.-S. Cho, J.-Y. Kim, S.-Y. Ahn, Y.-K. Kim, H.-J. Kim, et J.-J. Lee,
« *Oliguria as an early indicator of mortality risk in patients with multiple myeloma and renal impairment* », *Blood Res.*, vol. 50, no 3, p. 167-172, 2015.
116. N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, et X. He,
« *Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments* », *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, vol. 32, p. 65-68, 2012.
117. B. Bahamida, M. Saidani, M. Slimani, C. Toumi, C. Boukhilif, et M. Benabadji,
« *Myélome multiple et atteinte rénale: étude descriptive à propos de 92 cas* », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 11, no 5, p. 432-433, 2015.
118. MEZOUAR .
Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.
119. Asmaa EL HOUZI
*Myélome multiple (à propos de 40 cas).
Thèse N° 106/2017*

120. S. Manier et X. Leleu,
« Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125-136, 2011.
121. O. Lefebvre,
« Prise en charge d'une découverte d'une gammapathie monoclonale en ville par le médecin généraliste », 2013.
122. M. BOUAOUAD,
« Myelome multiple: Données cliniques et thérapeutiques à propos de 40 cas colligés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V- Rabat », 2011.
123. Bataille R et al.
Myélome multiple des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. La revue de rhumatisme 1979; 46(2):77-83.
124. I Benyaichi.
Le myélome multiple à propos de 98 cas. Thèse de médecine, Rabat, thèse N°151/2001.
125. Bouanani et al.
6^{ème} Congrès National d'Hématologie, 6-8 Novembre 2009.
126. 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.
127. Ngoné.G.
Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec) Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39p101.
128. Mrabet R & coll
Myéломемultiple
Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie. Hématologie CHU Oran.

129. Rachid .M, Bekkali , Tazi I, Oukkache .B, Moutiqui .T, Quessar. A,Benchekroun .S.
Myélome multiple à propos de 203 cas
Etude rétrospective : Janvier 1994– Décembre 2004.
130. Le Loet X.
Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement.
La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353–1360.
131. Dr Emmanuel Biver
Myélome multiple des os 1-10-166 2003-2005 - Association Institut la conférence Hippocrate
132. Kyle.R.A, M.D.
Multiple myeloma: Review of 869 cases Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.
133. Koffi K.G., Sanogo I., Trazo D., Toure A H , Tolo A., N'Guessan K., Danho NC, Kouakou N.
Sangare A
Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain
Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers Médecine d'Afrique Noire :
2000, 47 (10)
134. M. C. Forrett-Kaminsky, C. Scherer, C. Platini, et F. Boujan,
« Paralyse isolée du nerf grand
hypoglosse révélant un myélome multiple », Rev. Neurol. (Paris), vol. 147, no 3, p. 238-239,
1991.
135. J. RENIER, C. BREGEON, M. BOASSON, M. AUDRAN, J. EMILE, G. GUY, P.MERCIER, L.
PIDHORZ, P. CORNU, et C. DURIER,
« Les compressions médullaires du myélomeétude de 10 observations », Rev. Rhum. Mal.
Ostéo-Articul., vol. 51, no 4, p. 193-196, 1984.
136. S. Z. Akı, M. Pamukçuoğlu, Ü. Bağrıaçık, et G. T. Sucak,
« Encephalopathy: an unusual neurologic complication of autologous hematopoietic stem cell
transplant in patients with multiple myelomawith renal failure », Leuk. Lymphoma, vol. 54, no
4, p. 894-896, avr. 2013.

137. L. MajorP, J. Hon, et others,
« *Zoledronicacid issuperiortopamidronateinthetreatmentofhypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials* », *J Clin Oncol*, vol. 19, p. 558-567, 2001.
138. M. Offidani, L. Corvatta, C. Polloni, S. Gentili, A. Brioni, G. Visani, P. Galieni, M. Brunori, F. Alesiani, M. Catarini, R. Centurioni, A. Samori, N. Blasi, M. Ferranti, P. Fraticelli, A. Mele, R. Rizzi, F. Larocca, et P. Leoni,
« *Infectious complications in patients with multiple myeloma treated with new drug combinations containing thalidomide* », *Leuk.Lymphoma*, vol. 52, no 5, p. 776-785, mai 2011.
139. 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.
140. 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.
141. C. A. Hutchison, V. Batuman, J. Behrens, F. Bridoux, C. Sirac, A. Dispenzieri, G.A. Herrera, H. Lachmann, et P. W. Sanders,
« *The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma* », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 8, no 1, p. 43-51, 2012.
142. T Facon, I Youb-Agha-xleleu,
Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13- 014-E-10-2003.
143. S Filali Mouhim, Z. Ouzzif.
Myélome multiple des os: analyse épidémiologique et biochimique d'une cohort de 144 cas. Thèse de pharmacie n°52/ 2011 : P 66.
Myélome multiple des os. Université médicale virtuelle francophone 2009-2010.
144. B. Chassande et J. M. Leger,
« *Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales* », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 314-316, 1993.

145. A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel, J. Roberts, C. Langmaid, M. Zangari, R. Desikan, M. J. Shaver, A. Fassas, S. McConnell, et others,
« *Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure* », *Br. J. Haematol.*, vol. 114, no 4, p. 822-829, 2001.
146. C. MARCELLI, P. Aboukrat, et L. SIMON,
« *INTERET DU DOSAGE DE LA PROTEINE C-REACTIVE POUR LA SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION DU MYELOME MULTIPLE TRAITE* », *Presse Médicale*, vol. 21, no 20, p. 951-952, 1992.
147. Avet-Loiseau H.
Bilan d'une gammopathie monoclonale. *La lettre du Rhumatologue* 2008 ; 343.
148. Sébahoun G.
Myélome .In *Hématologie clinique et biologique*. Ed Arnette 2005:309-18.
149. Chombart B et al.
Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 patients âgés de plus de 55 ans. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 :1299-1305.
150. Jourde-Chiche N et al.
Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique. *Rev Med Interne* 2010; Vol. 31 – N°10:685-696.
151. J.F.Bervar, I. TILLIE-LEBLOND, T. FACON, F. GIRAUD, M. REMY-JARDIN, F. BART, et J. LAFITTE,
« Myélome à expression tumorale intrathoracique », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 12, no 1, p. 53-55, 1995.
152. 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.
153. Boukhiri I.
Le myélome multiple en médecine interne (83 cas). Thèse de médecine Rabat N° 130/1994.
154. U. Bachmann, R. Schindler, M. Storr, A. Kahl, A. Joerres, et I. Sturm,
« *Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma* », *NDT Plus*, vol. 1, no 2, p. 106-108, 2008.

155. G. Tricot, D. S. Alberts, C. Johnson, D. J. Roe, R. T. Dorr, D. Bracy, D. H. Vesole, S. Jagannath, R. Meyers, et B. Barlogie,
« Safety of autotransplants with high- dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. », *Clin.Cancer Res.*, vol. 2, no 6, p. 947-952, 1996.
156. S. Narquin, P. Ingrand, I. Azais, V. Delwail, C. Tomowiak, R. Vialle, S. Boucecbi, et J.-P. Tasu, «
Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, vol. 94, no 6, p. 645-652, 2013.
157. C. Touzeau et P. Moreau,
« Imagerie du myélome multiple », *J. Radiol. Diagn.Interv.*, vol. 94, no 2, p. 196-198, 2013.
158. 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.
159. 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.
160. Harousseau J.L
Myélomes □ *physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. La Revue duPraticien (Paris)*, 1992 □ 42 (7) □ 907 -911 -
161. 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.
162. P. Ravaud et C. Roux,
« Os et myélome: Gammopathies monoclonales », *Rev.Prat.*, vol. 43, no 3, p. 293-297, 1993.
163. F. Bauduer et A. Delmer,
« Myélome multiple et manifestations osseuses. Place du clodronate », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 83, no 7, p. 542-547, 1996.

164. Harousseau JL 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. JCO 2010; 28(30): 4621-9.
165. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al:
A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: Superior clinical outcomes with VTD compared to TD. Blood 2009; 114 (abstract 351).
166. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M.
Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. J Clin Oncol 2011 ; 29 : 1898-906.
167. Palumbo A, Cavallo F, Hardan I, et al.
Melphalan/Prednisone/Lenalidomide (MPR) Versus High-Dose Melphalan and Autologous Transplantation (MEL200) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients
168. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Kumar S, et al.
Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2009;27(30):5008-14
169. Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, et al. *NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. J Biol Chem. 2002;277(19):16639-47.*
170. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. *Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2014;124(7):1047-55.*
171. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al.
Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Blood. 2014;124(7):1038-46.

172. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al.
Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2014;15(13):1503-12.
173. Khagi Y, Mark TM.
Potential role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1095-100.
174. Gentile M, Vigna E, Recchia AG, Morabito L, Mendicino F, Giagnuolo G, et al.
Bendamustine in multiple myeloma. Eur J Haematol. 2015;95(5):377-88.
175. Palumbo A, Offidani M, Patriarca F, Petrucci MT, Cavo M.
Bendamustine for the treatment of multiple myeloma in first-line and relapsed-refractory settings: a review of clinical trial data. Leuk Lymphoma. 2015;56(3):559-67.
176. Liu Y, Dong Y, Jiang QL, Zhang B, Hu AM.
Bruton's tyrosine kinase: potential target in human multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2014;55(1):177-81.
177. Gado K, Domjan G, Hegyesi H, Falus A.
Role of INTERLEUKIN-6 in the pathogenesis of multiple myeloma. Cell Biol Int. 2000;24(4):195-209.
178. www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/avenir/les-innovations.html

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للنّاسِ كرامَتَهُمْ، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإذلاً رعايتي الطّبيةَ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخّره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ

في المهنةِ الطّبيّةِ مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهُ على ما أقولَ شهيد

أطروحة رقم 83

سنة 2017

النقيوم المتعدد
تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/05/19

من طرف

السيد : الخليفة يوسف

المزاداد 1991/05/06 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

النقيوم – المصوريات النخاعية – تصوير النخاع العظمي – تحلل العظام – اعتلال غاماني

اللجنة

الرئيس

المشرف

القضاة



السيد م.شكور.

أستاذ في أمراض الدم .

السيد م.الزياني.

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

السيد إ.التازي.

أستاذ مبرز في أمراض الدم .

السيدة ل.بن الجيلالي.

أستاذة مبرزة في الطب الباطني.

السيد ع.بوخيرة.

أستاذ مبرز في البيولوجيا.

