

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 156/14

MYELOME MULTIPLE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2014

PAR

Mr. BOUMLIK MOHAMMED

Né le 05/08/1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Myélome multiple – Plasmocyte – Immunoglobuline monoclonale –
Plasmocytome – Evolution – Pronostic

JURY

Mme. BONO WAFAA.....PRESIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Médecine interne

Mme. TIZNITI SIHAM

Professeur de Radiologie

M. SQALLI HOUSAINI TARIQ

Professeur agrégé de Néphrologie

M. BAAJ MOHAMMED.....

Professeur de Médecine interne

} JUGES

PLAN

PLAN.....	1
Liste des abréviations.....	7
INTRODUCTION.....	11
PHYSIOPATHOLOGIE.....	17
MATERIELS ET METHODES	41
RESULTATS DESCRIPTIFS.....	45
1. Aspects épidémiologiques :	46
1.1. Age :	46
1.2. Sexe :	46
1.3. Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :	46
1.4. Profession :	47
1.5. Admission :	47
2. Antécédents de nos patients :	48
3. Aspects cliniques :	48
3.1. Motif de consultation	48
3.2. Délai de diagnostic	49
3.3. Manifestations cliniques	49
4. Aspects biologiques	53
4.1. Vitesse de sédimentation	53
4.2. Numération et la formule sanguine	53
4.3. Bilan infectieux.....	55
4.4. Ionogramme sanguin	55
4.5. Fonction rénale.....	56
4.6. Acide urique	56
4.7. Protides	57
4.8. Albumine.....	57
4.9. Protéinurie de 24h et PBJ.....	57
4.10. Electrophorèse des protides sériques	57

4.11.	Immunoélectrophorèse des protides sériques.....	59
4.12.	Dosage pondéral des Ig sériques.....	60
4.13.	Dosage des chaînes légères libres	60
4.14.	Bilan lipidique.....	61
4.15.	Transaminases.....	61
4.16.	β2-microglobuline	61
4.17.	LDH.....	62
4.18.	Cytogénétique	62
5.	Aspects anatomopathologiques	62
5.1.	Ponction sternale	62
5.2.	Biopsie ostéomédullaire	63
5.3.	Biopsie des lacunes, tuméfactions osseuses	63
6.	Aspects radiologiques	64
6.1.	Imagerie	64
6.2.	ECG.....	68
6.3.	Fond d'œil :.....	68
7.	Classifications pronostiques :	70
8.	Aspects thérapeutiques	71
8.1.	Chimiothérapie.....	71
8.2.	Radiothérapie	73
8.3.	Grefe de la moelle osseuse	73
8.4.	Traitement des complications	73
9.	Réponse thérapeutique.....	74
10.	Evolution au long cours	75
RESULTATS ANALYTIQUES ET COMPARATIFS		78
1.	Comparaison des paramètres cliniques.....	80
1.1.	Fonction d'âge.....	80
1.2.	Fonction de présence ou non de plasmocytome	82

2. Comparaison des paramètres paracliniques	84
2.1. Fonction d'âge.....	84
2.2. Fonction de présence ou non de plasmocytome	86
3. Comparaison de stade pronostique et de réponse thérapeutique.....	89
3.1. Fonction d'âge.....	89
3.2. Fonction de présence ou non de plasmocytome :	89
4. Facteurs de mauvais pronostic.....	90
DISCUSSION	92
1. Aspects épidémiologiques	93
1.1. Incidence	93
1.2. Age	94
1.3. Sexe	96
1.4. Facteurs de risque	96
2. Diagnostic positif	97
3. Aspects cliniques.....	98
3.1. Signes révélateurs.....	98
3.2. Manifestations cliniques	102
4. Aspects biologiques	124
4.1. Vitesse de sédimentation	124
4.2. Anémie.....	126
4.3. Leucopénie	128
4.4. Thrombopénie	129
4.5. Bilan phosphocalcique	130
4.6. Fonction rénale et uricémie.....	132
4.7. Protidémie.....	134
4.8. Albuminémie	135
4.9. Electrophorèse des protides sériques	135
4.10. Immunoélectrophorèse et immunofixation des protéines sériques	137

4.11.	Protéinurie de 24H et PBJ	140
4.12.	Dosage pondéral des Ig sériques.....	141
4.13.	Dosage des CLL sériques	142
4.14.	Myélogramme.....	143
4.15.	$\beta 2$ -microglobuline et LDH.....	146
4.16.	Cholestérol	146
4.17.	CRP	148
4.18.	Cytogénétique	148
5.	Aspects radiologiques	149
5.1.	Radiographies standard du squelette	149
5.2.	TDM	151
5.3.	IRM.....	152
5.4.	Autres explorations	153
6.	Pronostic	155
6.1.	Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale	155
6.2.	Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone.....	156
6.3.	Signification pronostique de la réponse.....	161
6.4.	Facteurs pronostiques liés à l'hôte	162
6.5.	Autres Facteurs pronostiques.....	162
6.6.	Classifications pronostiques	163
7.	Traitement	167
7.1.	Objectifs de traitement	168
7.2.	Moyens thérapeutiques.....	168
7.3.	Stratégies thérapeutiques	174
7.4.	Critères de réponse thérapeutique	179
7.5.	Complications des traitements	179
CONCLUSION		185
RESUMES.....		189

ANNEXES.....	200
BIBLIOGRAPHIE.....	216

Liste des abréviations

ACFA	arythmie complète par fibrillation ventriculaire
ADP	adénopathie
AEG	altération de l'état général
AHAI	anémie hémolytique auto immune
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATCD	antécédent
AVC	accident vasculaire cérébral
BCR	B Cell Receptor
BOM	biopsie ostéomédullaire
CAP	cyclophosphamide adriablastine prédnisone
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CHU	centre Hospitalier Universitaire
CDT	cyclophosphamide dexaméthasone thalidomide
CL	chaîne légère
CLL	chaîne légère libre
CRP	protéine c réactive
CSH	cellules souches hématopoïétiques
DHA	déshydratation
DKK1	dickkopk
DWIBS	diffusion-weighted imaging with background body signal suppression
Dxt	dexaméthasone
ECBU	examen cyto bactériologique des urines

EMG	électromyogramme
EP	embolie pulmonaire
EPO	érythropoïétine
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
EPU	électrophorèse des protéines urinaires
FISH	hybridation in situ par fluorescence
GB	globule blanc
GOMMID	glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits
GP	glycoprotéine
Hb	hémoglobine
HCDD	high chain deposition disease
HMG	hépatomégalie
HSV	herpès simplex virus
Ht	hématocrite
HTA	hypertension artérielle
IC	index cinétique
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IEPP	immunofixation de l'électrophorèse des protéines plasmatiques
IFM	Intergroupe francophone du myélome
IFU	immunofixation urinaire
Ig	immunoglobuline
IL-6	interleukine 6
IL-6 RS	récepteur soluble de l'interleukine 6

IMiDs	immunomodulateurs
IMWG	international Myeloma Working Group
IR	insuffisance rénale
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISS	international Staging System
IV	intraveineux
LAL	leucémie aigue lymphoblastique
Lc	lymphocyte
LCDD	light chain deposition disease
LDH	lactates déshydrogénases
LLC	leucémie lymphoïde chronique
MD	melphalan dexaméthasone
MDT	melphalan dexaméthasone thalidomide
MGG	May–Grünwald Giemsa
MGUS	gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MM	myélome multiple
MP	melphalan prédnisone
MPT	mélphalan prédnisone thalidomide
NK	natural killer
OAP	œdème aigu des poumons
PBJ	protéinurie de bence jones
PLQ	plaquettes
PEM	plasmocytome extra-médullaire

PNN	polynucléaires neutrophiles
POEMS	polyneuropathie périphérique sensitivomotrice + organomégalie + endocrinopathie + plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est lambda + lésion cutanée
RANKL	receptor activator for nuclear factor kappa b ligand
RC	rémission complète
RKL	rapport kappa lambda
RP	rémission partielle
SMG	splénomégalie
SWOG	South west Oncology Group
TBRP	très bonne réponse partielle
TDM	tomodensitométrie
TEP	tomographie par émission de positons
TNF	tumour necrosis factor
TRAIL	tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand
TVP	thrombose veineuse profonde
VAD	vincristine adriablastine dexaméthasone
VTD	velcade dexaméthasone thalidomide
VGM	volume globulaire moyen
VMCP	vincristine melphalan cyclophosphamide prédnisone
VMP	velcade melphalan prédnisone
VS	vitesse de sédimentation
VZV	varicelle zona virus

INTRODUCTION

Le Myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne chronique caractérisée par la prolifération d'un clone unique de plasmocytes tumoraux malins envahissant principalement la moelle osseuse hématopoïétique et sécrétant une protéine (Ig) monoclonale complète ou non, véritable marqueur tumoral, que l'on peut mettre en évidence dans le sérum et/ou dans l'urine.

Il fait partie du groupe nosologique qui porte la dénomination de néoplasies plasmocytaires des hémopathies malignes lymphoïdes selon la classification de l'OMS (2001) [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. Une leucopénie et une thrombopénie peuvent également être observées, mais beaucoup plus rarement.
- La destruction et l'invasion de l'os environnant la cavité de la moelle osseuse pouvant aboutir à des fractures.
- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines et surproduction de cytokines pro inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6).
- Une immunodépression, par inhibition de l'immunité humorale, essentiellement marquée par une baisse des immunoglobulines normales et une susceptibilité accrue aux infections.
- Parfois une atteinte rénale liée à la déposition de chaînes légères ou secondaire à une hypercalcémie.

Les cellules myélomateuses peuvent également s'accumuler pour former des tumeurs localisées ou plasmocytomes. Ces plasmocytomes peuvent être uniques ou multiples, confinées à la moelle osseuse et à l'os, ou se développer aux dépens des tissus mous. Dans ce dernier cas, on parle alors de plasmocytomes extra-médullaires. Lorsque les plasmocytomes sont multiples, on parle alors de myélome multiple [2,3].

Le MM est le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non Hodgkinien. Il représente environ 1% de tous les cancers, 2% de la mortalité par cancer, 10 à 15% des hémopathies malignes, et 80 % gammopathies monoclonales malignes [4]. C'est une affection relativement rare, avec une incidence annuelle de 3 à 5 pour 100 000 habitants.

Cette pathologie touche l'adulte après 40 ans et l'incidence augmente rapidement avec l'âge. La fréquence du myélome augmente avec l'âge, l'âge moyen au diagnostic se situe autour de 70 ans; seuls 3 % des patients ont moins de 40 ans [5]. Le MM touche un peu plus fréquemment les hommes que les femmes (environ 1,4 hommes pour 1 femme) [5,6,7]. Son incidence est double dans la race noire américaine par rapport aux caucasiens et elle est au contraire faible chez les asiatiques, suggérant l'existence de facteurs génétiques. Des facteurs environnementaux ont également été incriminés tels l'exposition à des substances toxiques (pesticides, benzène, solvants organiques, dérivés du pétrole) ou des radiations ionisantes [8,9].

Cependant, la plupart des patients atteints de MM ne présentent aucune de ces caractéristiques et leur place réelle dans l'oncogénèse reste difficile à évaluer avec précision [10].

Le MM est une maladie polymorphe qui peut être découverte 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'EPS [1].

Diagnostiquer le MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Les critères diagnostiques édités par le SWOG (South-west oncology group) en 1977 ont été actualisés en 2003 puis en 2010, par le IMWG «International Myeloma Working Group» ce qui a permis une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine.

Pour poser le diagnostic de MM symptomatique, il est nécessaire d'objectiver une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale $\geq 10\%$ (et/ou présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire) et la présence d'une atteinte organique et de préférence d'une ou plusieurs des biomarqueurs de malignité [Annexe 2] [11,12,180].

Au terme de l'étape clinique et des examens paracliniques, Le MM est caractérisé par un stade tumoral. Le stade ISS (International Staging System) est universellement utilisé depuis 2005 et permet de stratifier simplement le pronostic de survie des patients [Annexe 3]. La classification anciennement utilisée selon Durie & Salmon décrite en 1975 reste souvent utilisée en parallèle car elle donne une bonne évaluation de l'étendue de la maladie [Annexe 4] [1,6,12].

La prise en charge du MM est complexe, mais a fait récemment, de grands progrès. Elle fait appel à différentes modalités de traitement qui seront utilisées ou non, en fonction du type de myélome, de son stade d'évolution et des facteurs de pronostic.

Les méthodes les plus utilisées sont les suivantes :

- La chimiothérapie tient une place très importante dans le traitement du MM, quel qu'en soit le stade d'évolution.
- La radiothérapie.
- Les greffes de la moelle osseuse : autogreffes et allogreffes.
- L'immunothérapie.
- La corticothérapie.
- Le traitement des complications : l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale.

Au cours des 10 dernières années, nous avons assisté à des progrès considérables en matière de traitement du myélome, grâce à l'introduction des nouveaux médicaments de la famille des inhibiteurs du protéasome dont le chef de file est le bortézomib et la famille des IMiDs (immunomodulateurs) dont le chef de file est la thalidomide. Ces progrès thérapeutiques se traduisent par un allongement de la survie des patients en médiane entre 5 et 7 ans, voire plus, pourtant le myélome reste systématiquement une maladie non curable à ce jour [5].

L'insuffisance rénale et les infections sont les principales causes de décès.

Nous rapportons une étude rétrospective de 139 observations de myélome multiple colligées au sein du service de Médecine interne du CHU Hassan II de Fès, sur une période de dix ans allant de janvier 2004 au décembre 2013.

Objectifs de l'étude :

- Analyser les aspects épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, thérapeutique et évolutif de notre série.
- Comparer les caractéristiques du myélome du sujet âgé à celui du sujet jeune.

- Comparer les caractéristiques du myélome avec plasmocytome à celui du sans plasmocytome.
- Déterminer les facteurs de mauvais pronostic avec une revue de la littérature.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le MM est caractérisé par l'émergence et l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes malins. Les connaissances concernant l'étiopathogénie du MM sont en pleine évolution grâce à l'utilisation des techniques de culture cellulaire et de la biologie moléculaire.

1. Rappel physiologique : La lignée plasmocytaire physiologique

1.1. Lymphopoïèse et immunopoïèse B

La lymphopoïèse B correspond à la production de lymphocytes B à partir d'une cellule souche hématopoïétique à travers différents stades de maturation au cours desquels ils acquièrent une immunoglobuline de surface spécifique, le BCR (B Cell Receptor). Le BCR est un récepteur membranaire caractéristique des lymphocytes B, qui leur procure la propriété de reconnaître directement et spécifiquement des antigènes [1].

Le lymphocyte B est la cellule responsable de l'immunité humorale et de la production des anticorps. Il existe différents types de lymphocytes B, mais le plasmocyte correspond au lymphocyte B différencié en cellule productrice d'anticorps. Les lymphocytes B représentent 10 à 15 % des lymphocytes sanguins. Leurs marqueurs membranaires spécifiques sont le CD19 ou le CD20 [1].

La lymphopoïèse B commence au niveau du foie fœtal à partir de la 6^{ème} semaine. La MO se substitue à partir du 4^{ème} mois, elle devient prépondérante à partir du 6^{ème} mois et exclusive à la naissance [1,14,15,16].

La différenciation des LB dans la moelle osseuse est associée à :

- Des modifications génomiques : réarrangement des gènes des Immunoglobulines (mise en place du répertoire des BCR).

- Des modifications phénotypiques : modifications des marqueurs membranaires (Ag) de différenciation (Figure 1) [16].
- Sélection clonale négative : élimination des lymphocytes non fonctionnels (Les lymphocytes B qui reconnaissent les antigènes du soi sont éliminés).

Le développement des lymphocytes B est classiquement divisé en 2 phases. La première phase est indépendante de l'antigène ou Les progéniteurs B vont se différencier en lymphocytes pro-B, puis pré-B et lymphocytes B immatures dans la moelle osseuse sans nécessiter de contact antigénique et se termine quand le BCR, de type IgM, apparaît à la surface cellulaire. A ce stade, Les cellules dont le BCR (B cell receptor) est non fonctionnel sont éliminées. Au cours de la deuxième phase, antigène dépendante, Les lymphocytes B naïfs migrent ensuite de la moelle dans le sang périphérique jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où, au contact de l'antigène (Ag), ils vont pouvoir se différencier en lymphocytes B mémoires ou en cellules plasmocytaires immatures de type plasmablastique.

Au sein des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes B naïfs rencontrent l'Ag puis interagissent avec des lymphocytes T et vont initier la formation de centres germinatifs nécessaires à l'obtention de plasmocytes. Au sein des centres germinatifs, les lymphocytes B activés subissent tout d'abord une très forte prolifération et des mutations somatiques des régions hypervariables des gènes des chaînes lourdes et légères d'Ig (stade centroblaste).

Puis les lymphocytes B cessent de proliférer (centrocytes). Seuls les centrocytes exprimant une Ig de forte affinité pour l'Ag sont sélectionnés de façon positive. Les autres sont éliminés par apoptose. Après sélection, la commutation isotypique permet de passer d'une IgM à une IgG, une IgA ou une IgE membranaire. Enfin, les lymphocytes B se différencient en lymphocytes B mémoires ou en plasmablastes qui rejoindront la moelle osseuse. Une fois dans la moelle osseuse,

les plasmablastes vont se différencier en plasmocytes matures synthétisant de grandes quantités d'Ig [15,17,18].

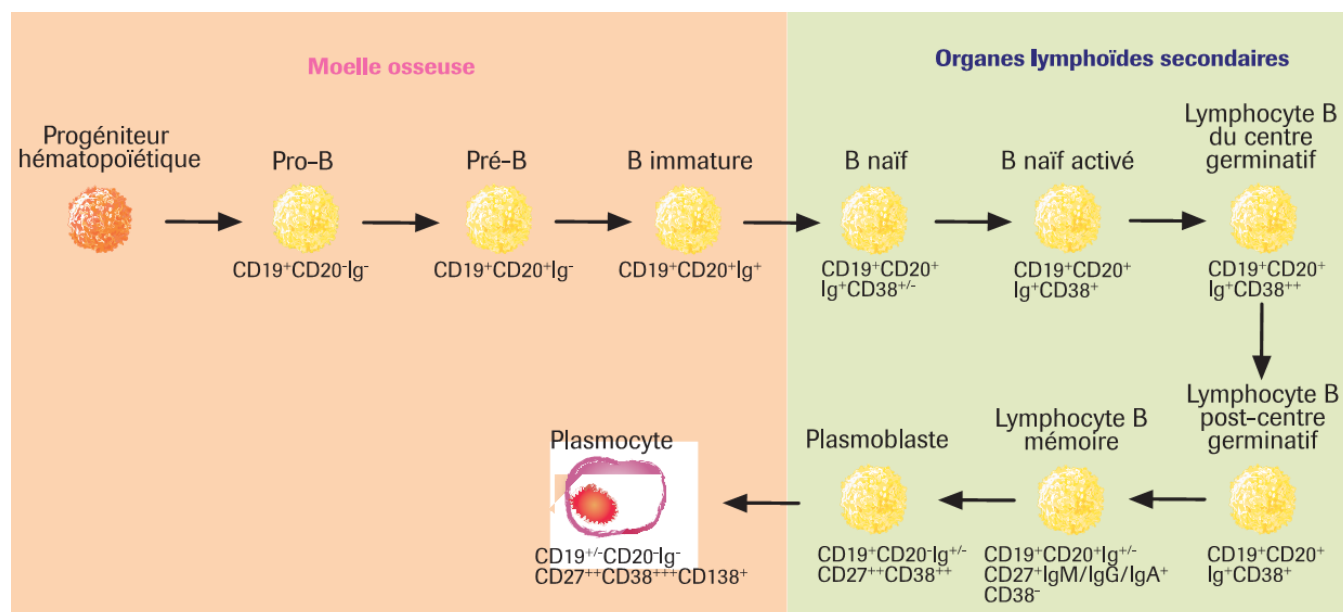


Figure 1: Principaux marqueurs membranaires au cours de la différenciation lymphocytaire B [1]

Des erreurs de maturation et des défauts d'apoptose au cours de la maturation lymphocytaire B peuvent induire la genèse d'un clone B tumoral. Le type de syndrome lymphoprolifératif dépendra du stade de maturation où s'est produit le dysfonctionnement cellulaire (Figure2).

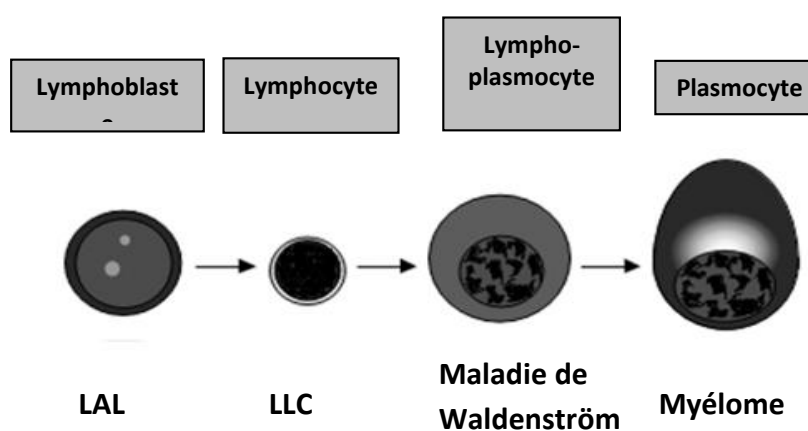


Figure 2: Différents types du syndrome lymphoprolifératif (Hématologie, CHU & Université de Tours)

1.2. Les Immunoglobulines :

Les anticorps ou immunoglobulines, sont des glycoprotéines membranaires ou solubles, produites par des cellules spécifiques, les plasmocytes. Les plasmocytes dérivent des lymphocytes B. Les anticorps sont présents en permanence dans le corps et circulent dans les principaux liquides de l'organisme : le sang et la lymphe. Ils sont l'un des premiers acteurs de la réponse immunitaire de type humorale. Leur production est induite par la présence de molécules ou micro-organismes reconnus comme du non-soi par l'organisme. Ces molécules ou micro-organismes peuvent être de nature diverse : bactéries, virus ou parasite, sucres, lipides, peptides, composés chimiques. Les anticorps en se fixant sur ces structures permettent leur prise en charge par le système immunitaire afin de les neutraliser et/ou de les éliminer [13].

1.2.1. Structure d'une immunoglobuline

Les immunoglobulines sont formées sur le même model de 4 chaînes de polypeptides identiques 2 à 2 : 2 chaînes légères L (Light) et 2 chaînes lourdes H (Heavy).

- Les chaînes lourdes sont spécifiques de la classe des Ig. Elles varient selon les différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines : IgG : γ , IgA : α , IgM : μ , IgD : δ et IgE : ϵ .
- Les chaînes légères sont de type kappa (κ) ou lambda (λ). Elles sont identiques dans la même molécule d'Ig.

Les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par des ponts dissulfures S-S De même les chaînes lourdes entre elles.

Chaque chaîne polypeptidique est formée de plusieurs domaines : un domaine est une boucle de 112 acides aminés reliés entre eux par des ponts dissulfures S-S.

Il y a deux types de domaines :

Variables : sont les VH (domaine variable de la chaîne lourde) et les VL (domaine variable de la chaîne légère). Ils sont dits variables car certains de leurs AA varient en fonction de la spécificité différente. Ces AA variables sont situés dans trois zones hypervariables, appelées région de complément CDR. Ces CDR constituent les sites de liaison avec les antigènes.

Constants : CL et CH (domaine constant de L et H) ; formés d'AA qui varient peu et vont avoir des fonctions effectrices dans la réponse immunitaires

- ✓ La chaîne légère contient un domaine variable léger VL et un domaine constant CL.
- ✓ La chaîne lourde contient un domaine variable VL et 3 domaines constants: CH1, CH2, CH3.

La papaïne est une enzyme qui coupe les Ig en deux parties (double fonction) :

- Fragment Fab qui comprend : CL+VL+VH+CH1 (de reconnaissance de l'antigène d'où leur nom de fragments Fab = Fragment antigen binding).
- Fragment Fc qui comprend (CH2+CH3 + CH2 +CH3) fragment cristallisable : Fc [19].

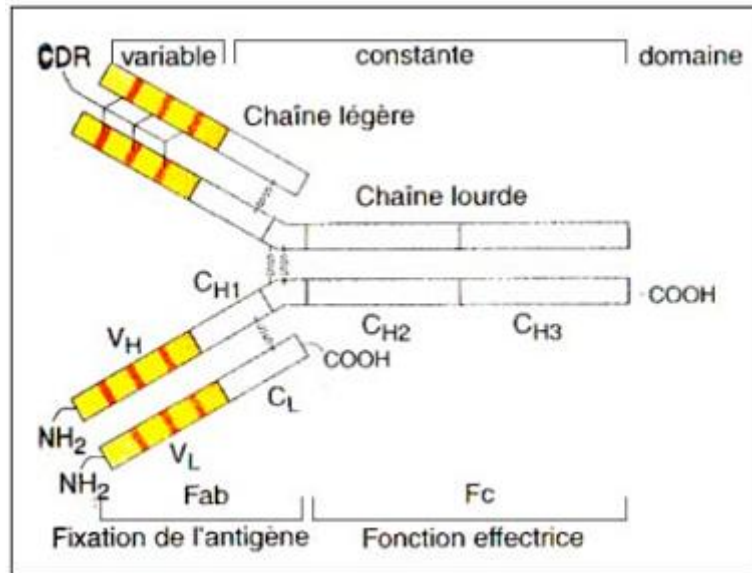


Figure 3: Structure des immunoglobulines [1, 20]

1.2.2. Diversité et Fonctions des immunoglobulines

La fonctionnalité de ces Ig repose sur les phénomènes de recombinaison génique, qui se produisent au niveau des régions variables des chaînes H et L. Le gène complet d'une Ig est généré à partir de séquences issues de plusieurs segments de gènes, qui sont soumis à une série de recombinaison sur des sites spécifiques de l'ADN. Les gènes codant pour les Ig comportent des segments V (Variable), D (Diversity) et J (Joining). Les recombinases RAG sont responsables de l'initiation de la recombinaison entre les différents segments. Elles agissent en tronquant des portions d'ADN entre ces différents segments, d'abord entre D et J, puis ensuite entre V et DJ. On parle alors de recombinaison V(D)J, pour variable (diversity) joining. Lors de ce phénomène, la partie du gène des Ig codant pour les chaînes H est obtenue par la jonction de portions de gènes différentes, que sont les segments VH, les segments DH, et les segments JH. La formation de la portion codante pour la région variable de la chaîne L repose sur la jonction de seulement 2 segments : VL + JL [21].

La diversité des Ig est donc assurée par 2 mécanismes de réarrangement. D'une part le grand nombre de segments V, D et J existant ainsi que la multitude de combinaisons possibles permettent une grande diversité combinatoire. L'autre mécanisme de diversité est jonctionnel, en effet à chaque recombinaison il existe un phénomène de réparation de l'ADN dans les zones de jonction, ce phénomène étant parfois imparfait il se crée ainsi une variabilité supplémentaire. Cette diversité conduit à comprendre et expliquer la spécificité de reconnaissance de tous les antigènes potentiels [22].

a) Fonction de reconnaissance :

Cette fonction est située sur le fragment Fab de l'Ig, au niveau des domaines de la chaîne lourde et de la chaîne légère (VH et VL). Une fois l'anticorps synthétisé, il sera capable de lier spécifiquement l'épitope donc l'antigène contre lequel il est dirigé. Cette liaison représente le mécanisme central de la réponse anticorps et peut avoir pour rôle de bloquer son activité biologique, c'est le cas lors de la neutralisation d'antigène soluble (toxines par exemple), mais peut aussi avoir un rôle indirect en activant les fonctions effectrices de l'anticorps via la cytotoxicité [13].

b) Fonctions effectrices :

Les liaisons de l'Ig (anticorps) à l'antigène déclenchent une série d'interactions synergiques avec les protéines des cellules et des tissus. Ce sont les fonctions effectrices des Ig exercé par le fragment Fc.

✓ Opsonisation :

Les macrophages et les neutrophiles possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG. De la sorte ces cellules captent les complexes Ag-Ac, (Ac=IgG) et les phagocytent. Cette facilitation de phagocytose est appelée l'opsonisation.

✓ Activation du Complément :

Les Ig M et quelques Ig G ont des sites d'activation du complément. Il en résulte une formation Ag-Ac-C. De nombreuses cellules possèdent des récepteurs pour les compléments, les complexes Ag-Ac-C s'y fixent et ces cellules peuvent être alors phagocytées.

✓ Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :

Les cellules NK possèdent des récepteurs pour le fragment Fc, Elles fixent le complexe formé par les Ig fixée sur des cellules infectées et les tuent par apoptose. Les cellules killer, peuvent détruire des cellules porteuses d'anticorps sans complément.

✓ Dégranulation des cellules :

Les mastocytes et les basophiles possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgE, la fixation des IgE sur ces cellules aboutit à leur dégranulation [19].

1.3. Le plasmocyte normal :

Alors que la biologie du lymphocyte B a été largement étudiée, la compréhension de la biologie du plasmocyte progresse, mais son exploration n'est pas aisée du fait de la rareté de ces cellules et de leur localisation dans des niches spécifiques, principalement dans la moelle osseuse.

a) La fin de la différenciation plasmocytaire

- Migration

Les cellules plasmocytaires sont générées dans les tissus lymphoïdes périphériques. Leur localisation finale est principalement la moelle osseuse, qui devient le réservoir majeur de plasmocytes sécrétant des Ig pour la réponse immune humorale systémique, ou aussi la lamina propria des muqueuses du tube gastro-intestinal, pour la réponse humorale muqueuse. La migration des cellules plasmocytaires au niveau de ces niches, à partir des organes lymphoïdes secondaires, se fait via la circulation sanguine. Diverses chemokines et leurs récepteurs, des intégrines et des carbohydrates ligands de sélectines jouent un rôle majeur.

- Maturation

Concomitamment à la migration depuis les organes lymphoïdes périphériques, les cellules plasmocytaires subissent une maturation [23]. Cela explique qu'elles constituent un compartiment cellulaire complexe, au sein duquel on peut différencier plusieurs sous-groupes de cellules. Il est important de souligner que les cellules plasmocytaires immatures produites dans les follicules secondaires, appelées plasmoblastes, prolifèrent intensément, et que leur maturation en plasmocytes s'accompagne d'un arrêt du cycle cellulaire [61]. En outre, la maturation plasmocytaire s'accompagne de l'acquisition d'un phénotype non-apoptotique, comme en témoignent les variations d'expression de molécules impliquées dans la régulation de la survie cellulaire [23]. Ainsi, les cellules plasmocytaires des organes lymphoïdes périphériques expriment des molécules qui leur confèrent une propension à l'apoptose (CD95), alors que les plasmocytes médullaires présentent un phénotype non-apoptotique (absence de CD95 et

augmentation de l'expression de la protéine anti-apoptotique bcl-2) (Tableau 1) [23].

Le microenvironnement médullaire, via des interactions étroites avec les cellules plasmocytaires, leur fournit des signaux de survie et de différenciation essentiels. Parmi les nombreuses molécules qui interviennent dans cette fonction, l'IL-6, dont la production par les cellules stromales est induite par les cellules plasmocytaires, tient un rôle majeur [61].

b) Caractéristiques morphologiques

Les caractéristiques des cellules plasmocytaires décrites ci-dessous se réfèrent à l'observation d'un frottis (sanguin ou médullaire) coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG) (Figure 4).

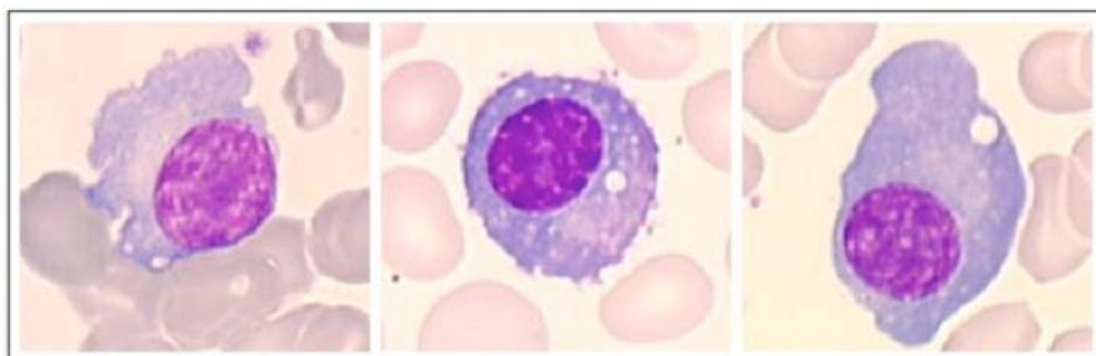


Figure 4: Plasmocytes observés sur des frottis médullaires colorés au MGG

En situation physiologique, les plasmocytes sont des cellules rares qui représentent moins de 0,5% des cellules médullaires.

Le plasmocyte est une cellule ovale de taille variable : 15 à 30 μm de grand axe et 10 à 15 μm de petit axe. Le noyau du plasmocyte est petit et le cytoplasme abondant. Le rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) est d'environ 0,3.

Le noyau, de forme arrondie ou ovale, est excentré, déporté à un pôle. La chromatine est dense, mottée, non nucléolée. On parle d'aspect en rayon de roue ou en carapace de tortue.

Le cytoplasme est très basophile, signe de sa grande richesse en ARN, assez dense. On distingue une région claire juxta-nucléaire appelée archoplasme qui correspond à l'appareil de Golgi très développé et non coloré au MGG. Parfois, on peut observer une petite vacuole claire dans le cytoplasme. Il s'agit d'un lysosome riche en lipides, appelé corps de Gall.

c) Caractéristiques phénotypiques

Les caractéristiques phénotypiques des cellules de la lignée plasmocytaire physiologique sont détaillées dans le tableau 1. Il est important de souligner l'hétérogénéité du phénotype des plasmocytes d'un individu à l'autre et chez un même individu.

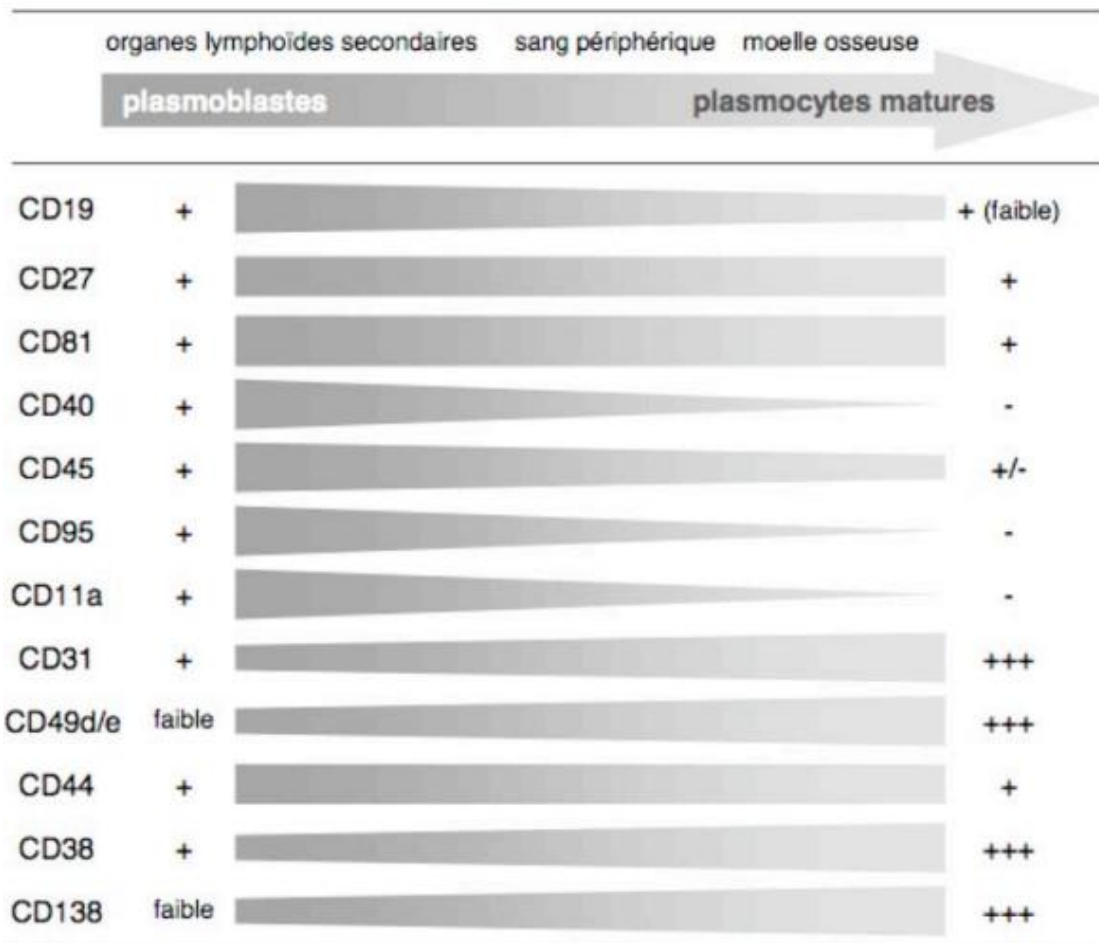


Tableau 1: Evolution phénotypique au cours de la différenciation plasmocytaire [23, 25, 26, 27, 28]

2. Phénotype tumoral– nature de la cellule souche tumorale

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

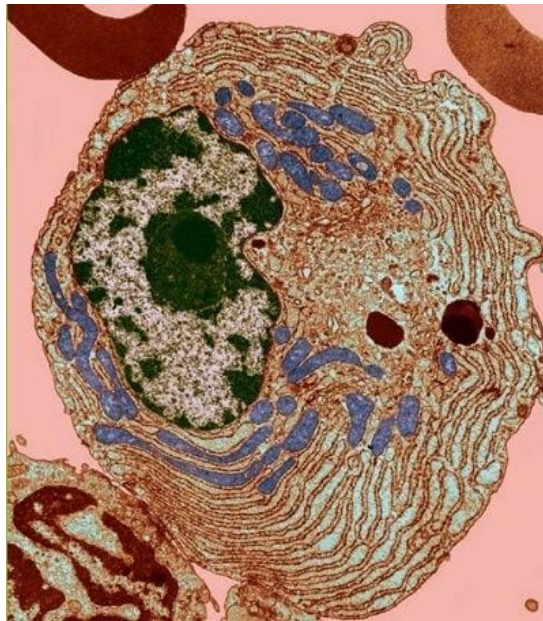


Figure 5: Plasmocyte humain anormal de la moelle osseuse (MET colorisé, x 16 000 pour une image de 8 x 10 inches) [29]

Ces cellules tumorales ont un phénotype de plasmoblaste mais la nature du précurseur myélomateux reste inconnue. Plusieurs types de cellules ont été incriminés comme précurseur des plasmocytes malins, Lc pré B, plasmoblaste ou cellules immatures.

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. La quantité de protéines monoclonales produite par les cellules myélomateuses varie considérablement d'un patient à l'autre. 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 et/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, paraprotéine ou pic monoclonal. Cette

dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique, technique de routine utilisée pour séparer et identifier les protéines (Figure 6).

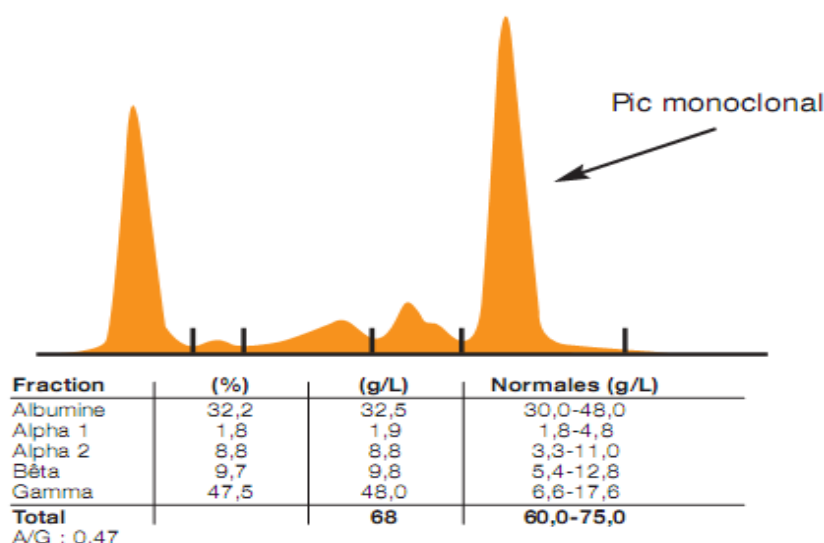


Figure 6: Pic monoclonal [30]

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un fragment d'immunoglobuline. Dans les plasmocytes myélomateux, une ou plusieurs mutations des gènes impliqués dans la formation des immunoglobulines peuvent être observées. Les protéines monoclonales qui en résultent ont ainsi une séquence d'acides aminés et une structure anormale. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction anticorps de l'immunoglobuline.

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences :

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

d'hyperviscosité. Dans près d'un tiers des cas, les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes. Ces chaînes légères en excès forment les protéines de Bence Jones. Ces dernières ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour être filtrées par les reins.

- Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter tout un faisceau de propriétés incluant :
 - La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses
 - La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques.
- Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (tout comme les immunoglobulines complètes). Les conséquences de ces interactions sont :
 - Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde; ou
 - La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux. Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine.

3. Oncogénèse du myélome multiple

Il s'agit des phénomènes oncogéniques impliquant plusieurs gènes telles que le gène RAS, le gène Rb, le gène de la P53 et les gènes MYC et Bcl 2 dont la mutation, la perte ou l'exagération de l'expression (des gènes) favorisent l'activation des cellules myélomateuses [31].

3.1. Cytogénétique, contenu en ADN et fluorescence in situ après hybridation (FISH)

L'étude cytogénétique conventionnelle du myélome multiple visualise une anomalie chez 50% des patients au diagnostic et 75% des patients en reprise évolutive de la maladie. Un caryotype anormal est cependant retrouvé deux fois plus souvent au stade II qu'au stade I. Il s'agit en général d'un caryotype complexe, mélange d'anomalies numériques et structurales. Les chromosomes 9, 3, 19, 15, 11, 13 et 8 sont les plus fréquemment gagnés ou perdus, les anomalies structurales se retrouvent dans presque tous les caryotypes, qu'ils soient hyperdiploïdes, hypodiploïdes ou pseudodoploïdes, et les chromosomes 1, 7, 11, 14 et 19 sont les plus fréquemment impliqués. Il n'existe pas d'anomalie constante et spécifique du myélome multiple, bien que des sous-groupes cytogénétiques se dessinent : celui avec t(11 ;14) (q13 ;q32) [32] et celui avec t(1 ;16) notamment. La découverte d'une anomalie cytogénétique est en soi un facteur de mauvais pronostic, plus encore lorsque le caryotype est hypodiploïde. Cependant, cette valeur pronostique n'est pas indépendante si on la confronte à l'index de prolifération plasmocytaire et aux paramètres de masse tumorale. L'emploi de colorants spécifiques de l'ADN permet la mesure précise du contenu du noyau plasmocytaire dans le myélome multiple, soit par cytofluorométrie de flux, soit par analyse d'image. Cette aneuploïdie est retrouvée chez plus de 87% des patients au diagnostic, indépendamment du stade

de Salmon et Durie : un contenu anormal en ADN existe donc au stade indolent de la maladie aussi bien qu'au stade agressif [33,34].

La valeur pronostique de l'aneuploïdie fluctue selon les séries de la littérature. Les techniques de fluorescence in situ après hybridation (FISH) permettent de visualiser des anomalies quantitatives et de préciser quels chromosomes sont surnuméraires ou perdus. Elles montrent une anomalie chez près de 90% des patients. Ces résultats recoupent à la fois ceux de la mesure globale du contenu en ADN par le nombre de patients anormaux, et ceux de la cytogénétique conventionnelle par la nature des chromosomes impliqués. Les méthodes de mesure du contenu en ADN et de fluorescence in situ après hybridation montrent que 60% des patients ayant une gammapathie monoclonale idiopathique ont des plasmocytes aneuploïdes, et que les anomalies numériques observées sont les mêmes que celles du myélome multiple, ces résultats confirment que les gammapathies monoclonales de signification indéterminée sont un véritable état pré tumoral, bien qu'il ne soit pas encore possible aujourd'hui de préciser lesquels des patients étudiés évolueront ou non vers un MM.

L'emploi concomitant des différentes méthodes décrites ci-dessus est souhaitable pour définir le véritable statut cytogénétique des patients ayant un myélome multiple. Sachant qu'au moins 90% des patients ont une anomalie, les cytogénéticiens doivent encore affiner leurs techniques d'étude car elles seules donnent actuellement à la fois la totalité des anomalies numériques et structurales. Il serait utile de comparer les anomalies de la phase indolente de la maladie avec celles de la phase aggressive. La découverte d'anomalies numériques dans les gammapathies monoclonales de signification indéterminée montre que les gains ou pertes de chromosomes ne sont pas responsables d'une maladie aggressive, ce qui

pose la question de l'existence d'anomalies structurales dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminée [33,35].

3.2. Oncogénèse immunohématologique

- Le myélome multiple induit une résorption osseuse délétère extrêmement précoce in vivo. Les données récentes obtenues in vitro démontrent la capacité des cellules tumorales à produire ou à induire dans l'environnement des métalloprotéases (MMP-1, MMP-2, MMP-9) connues pour inviter la résorption osseuse à l'état normal. Ceci permet d'expliquer en partie cette hyper-résorption pathologique [37].
- Les cellules de MM ont différents profils d'expression de Bcl-2, Bcl-xL et Bax en fonction de leur capacité à proliférer dans ou en dehors de la moelle osseuse [31].
- Les cellules plasmocytaires ont été caractérisées phénotypiquement au cours des plasmocytoses réactives et il a été démontré l'apparition de la molécule CD138 au cours de leur différenciation. Ainsi que l'Il-6 était un facteur de survie pour ces cellules pré-plasmocytaires [38].

3.3. Les anomalies de l'immunophénotype des plasmocytes de myélome multiple

Les cellules myélomateuses expriment de façon variable les antigènes à leur surface qui sont détectées par l'immunohistochimie. Les caractéristiques immunophénotypiques sont dominées par une réactivité CD38 marquée, forte expression de CD56 et négativité pour CD19. Cette population est produite par la prolifération clonale. Les cellules expriment aussi le CD65, CD31, CD54, ICAM

(intracellulaire adhésion molécule 1), CD124, CD44, CD40 et les immunoglobulines intracytoplasmiques.

Certaines caractéristiques immunophénotypiques sont considérées avoir une valeur pronostique dans le myélome multiple tel que le CD20 qui est associé à un mauvais pronostic [39,40,41].

4. Clone tumoral et ses rapports avec l'environnement

4.1. Progression tumorale – Facteurs de croissance

La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs de croissance dont principalement l'IL-6, produite surtout par l'environnement tumoral. Plusieurs études récentes ont montré cette action proliférante de l'IL-6 in vitro et in vivo. Les patients atteints de MM produisent en excès de l'IL-6 expliquant les taux sériques élevés de l'IL-6. Ces 2 paramètres ont une grande valeur pronostique dans le MM. L'IL-6 est principalement produite par l'environnement tumoral mais une production autocrine n'est pas exclue. L'IL-6 est également un facteur stimulant la résorption osseuse. L'IL-6 n'est toutefois pas la seule cytokine impliquée dans la prolifération tumorale plasmocytaire.

4.2. Relation avec l'environnement stromal

Les relations avec l'environnement stromal et hématopoïétique sont essentielles dans la progression du MM. Cet environnement apporte en effet les facteurs nécessaires à la croissance du clone tumoral. Le contact avec cet environnement péri-tumoral est sous la dépendance de molécules d'adhésion dont les plus importantes sont le CD44, CD54, CD56, et CD58. L'expression de ces molécules est variable au cours de l'évolution de la maladie.

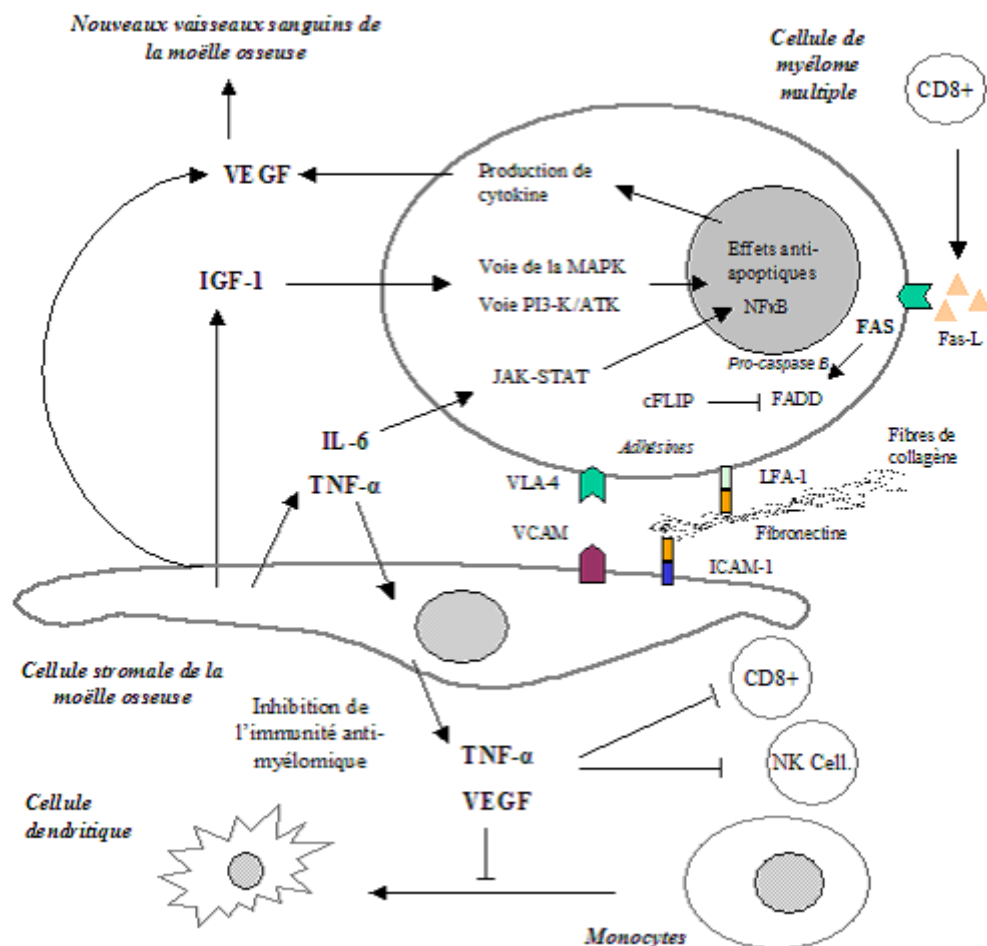


Figure 7: Microenvironnement myélomique et complexité des voies de signalisation cellulaires [42]

5. Mécanismes des lésions

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.

5.1. Conséquences locales

a) Mécanismes de l'ostéopathie

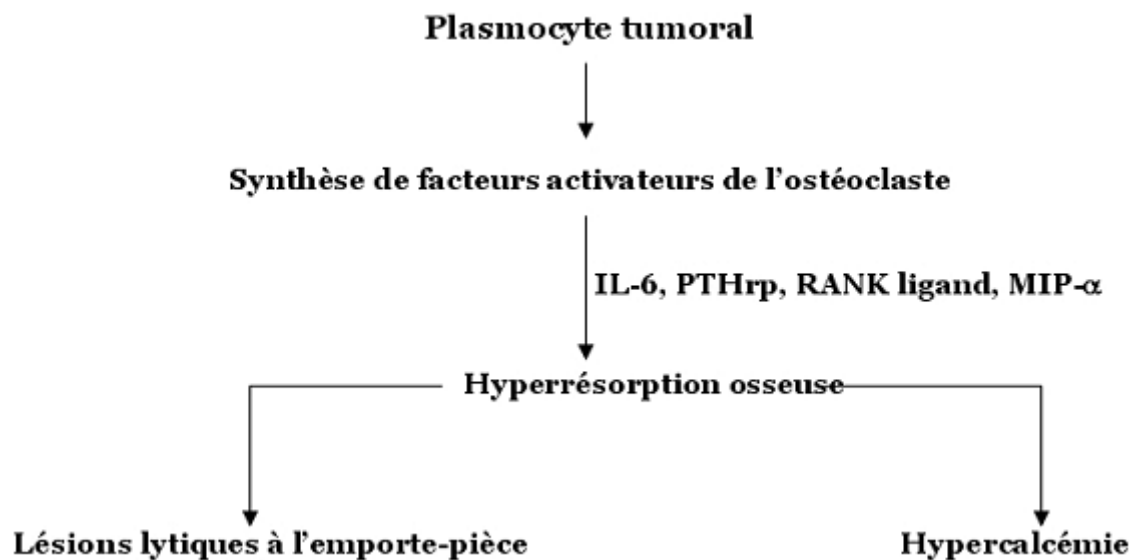


Schéma 1: physiopathogénie des lésions ostéolytiques dans le MM [43]

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.

- **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 [44].

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 [45].

- Diminution de l'activité ostéoblastique

En plus de l'augmentation de l'activité ostéoclastique, l'activité ostéoblastique est fortement diminuée dans le MM, sous l'influence de divers inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes comme l'IL-3 et l'IL-7, ainsi que Dickkopf (DKK1), produit par les plasmocytes tumoraux, inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui joue un rôle important dans l'ostéogénèse [45, 46, 47].

Outre les lésions osseuses lytiques, les principales conséquences de la prolifération plasmocytaire clonale du MM qui se manifestent sur le plan clinique et biologique sont la production de l'Ig monoclonale, l'insuffisance médullaire, l'atteinte rénale et l'hypercalcémie [1].

b) Suppression lymphoplasmocytaire polyclonale dont la principale conséquence est une baisse des Ig non myélomateuse :

On observe également une baisse des lymphocytes B polyclonaux. Il existe également une dépression de la réponse anticorps primaire et secondaire. Ces anomalies ont pour conséquence des infections bactériennes récidivantes. D'autres anomalies vont faciliter ces infections, notamment, le défaut d'opsonisation et le

déficit de certaines fonctions des PNN. A la phase avancée de la maladie, l'aggravation du déficit en LcT CD4 facilite l'émergence d'infections opportunistes.

5.2. Conséquences générales

L'Ig monoclonale, par ses propriétés physico-chimiques est responsable d'un certains nombre de lésions :

- Lésions rénales : plusieurs facteurs sont impliqués dans l'atteinte rénale du MM (DHA, hypercalcémie, amylose, hyperuricémie, infections). Toutefois, la cause essentielle est une néphropathie tubulo-interstitielle secondaire à une dégénérescence hyaline des cellules tubulaires causée par les chaînes légères en excès. Ceci réalise l'aspect classique du rein myélomateux.
- Autres lésions: Amylose, dépôts systémiques de chaînes lourdes ou légères, cryoglobulinémie, activité anticorps responsable de neuropathie démyélinisante, manifestations hémorragiques, syndrome d'hyperviscosité, vascularité.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive incluant 139 cas de myélome, tout âge confondu, colligés au service de médecine interne de CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une période allant de janvier 2004 à décembre 2013.

Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre d'hospitalisation du service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES, suivis pour maladie de Kahler. 9 dossiers n'ont pas été retrouvés. 139 observations sont étudiées et analysées. Les dossiers inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients :

- ayant consulté ou été hospitalisés au CHU HASSAN II de Fès ;
- entre janvier 2004 et décembre 2013 ;
- et chez qui la confrontation des critères cliniques biochimiques cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de myélome multiple.

Le diagnostic du myélome multiple est retenu selon les critères de SWOG jusqu'à 2010 et de ceux de l'IMWG après cette année [Annexe 2].

Description de la fiche d'exploitation [Annexe 1]

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation comportant toutes les informations sur :

1. Caractères sociodémographiques
2. Antécédents personnels et familiaux
3. Histoire de la maladie
4. Examen clinique à l'admission : nous avons recherché un syndrome osseux, un syndrome hématologique, des signes généraux, des signes d'hyperviscosité sanguine, des signes neurologiques et certaines complications révélatrices.
5. Bilan biologique
 - 5.1. NFS
 - 5.2. Bilan inflammatoire : Vitesse de sédimentation (VS) et C-réactive protéine (CRP).
 - 5.3. Calcémie corrigée
 - 5.4. Fonction rénale
 - 5.5. Uricémie
 - 5.6. Bilan protidique :

L'électrophorèse des protéines (EPP), L'immunofixation sanguine (IEPP), le dosage pondéral des immunoglobulines, PBJ et la protéinurie de 24h.
6. Bilan anatomo-pathologique :
 - 6.1. Myélogramme
 - 6.2. Biopsie ostéomédullaire :

Lorsque le myélogramme est non concluant.
 - 6.3. Biopsie d'un éventuel processus tumoral ou des lacunes osseuses

7. Bilan radiologique :

7.1. Radiographie standard du squelette osseux

7.2. Autres techniques d'imagerie: TDM et IRM

8. Evaluation de la masse tumorale :

Nous avons classé nos malades en 3 stades selon la classification de Salmon et Durie [Annexe 4].

9. Score pronostic international ou ISS [Annexe 3].

10. Traitement et réponse thérapeutique évaluée selon les critères de réponse de l'IMWG [Annexe 5].

11. Evolution à long terme

Analyse statistique :

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints de myélome en se basant sur le logiciel statistique SPSS version 20.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, on a réalisé une analyse univariée des facteurs de mauvais pronostic, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Fisher et Test de Khi2 de Pearson) en fonction de la nature des variables à comparer.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

RESULTATS DESCRIPTIFS

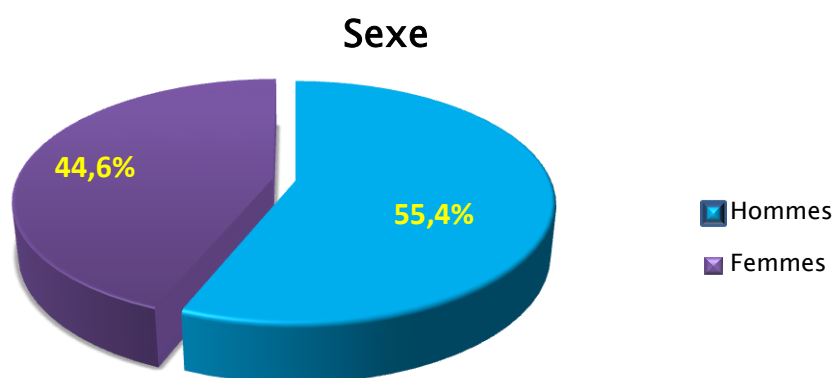
1.Aspects épidémiologiques :

1.1. Age :

L'âge moyen de nos patients est de 59,97 ans avec des extrêmes allant de 27 à 86 ans (écart type à 11,6). 86 patients soit 61,9% sont âgés plus de 65 ans.

1.2. Sexe :

Une prédominance masculine de 55,4% a été notée chez nos patients atteints de myélome multiple avec une sex-ratio estimé à 1,24 (notre étude comprend 77 hommes et 62 femmes).

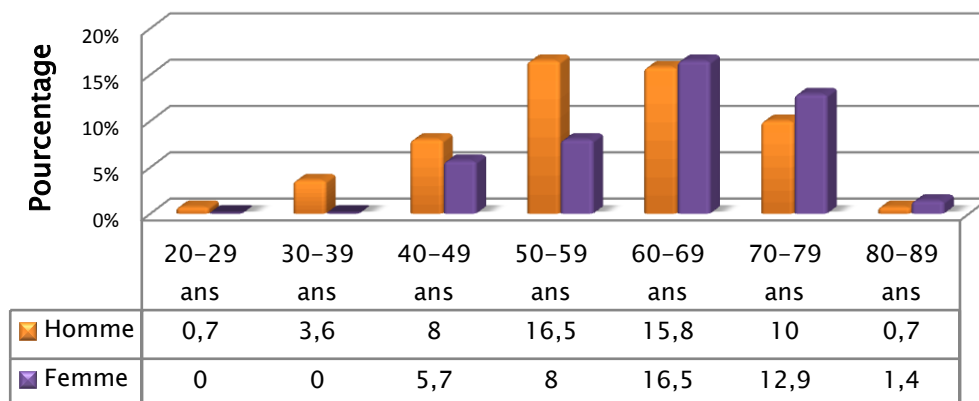


Graphique 1 : Répartition selon le sexe

1.3. Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges :

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître :

- Un pic de fréquence en général et chez les femmes entre 60–69 ans, et chez les hommes entre 50–59 ans.
- Une prédominance féminine à partir de l'âge de 60 ans.



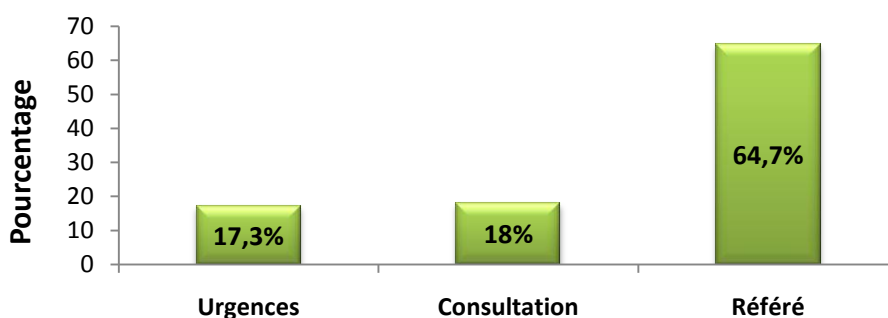
Graphique 2 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge

1.4. Profession :

Une profession liée à l'agriculture a été trouvée chez 5 patients donc 3,6% des cas.

1.5. Admission :

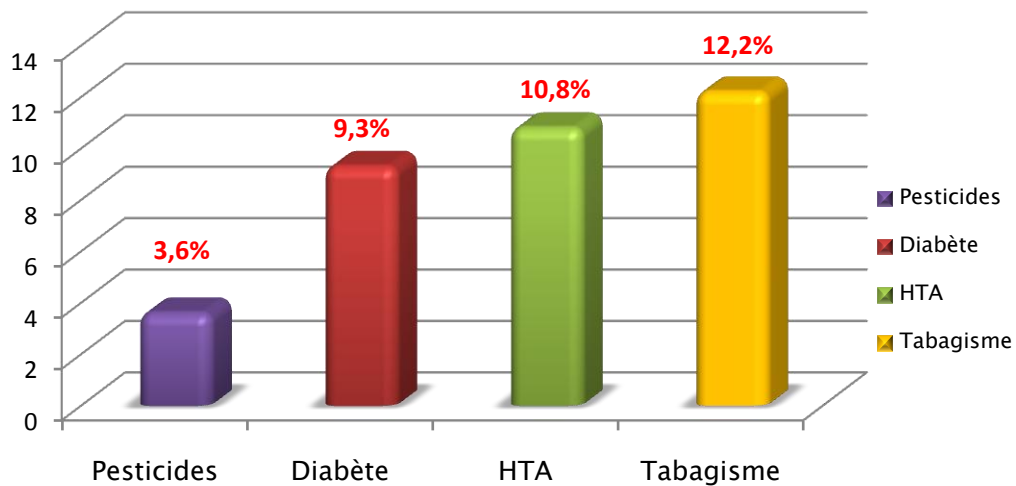
18 % (n=25) de nos malades étaient hospitalisés en médecine interne par le biais de la consultation, 17,3 % (n=24) via des urgences, et 64,7% (n=90) étaient transférés d'autres services (neurochirurgie, traumatologie) ou adressés par un centre hospitalier périphérique ou un médecin exerçant en privé.



Graphique 3 : Mode de recrutement

2. Antécédents de nos patients :

12,2% de nos patients sont tabagiques et 3,6% ont été exposés aux produits chimiques, principalement les pesticides. Le diabète a été retrouvé chez 9,3% et l'hypertension artérielle est retrouvée chez 10,8%.



Graphique 4: Répartition des antécédents des patients

3. Aspects cliniques :

3.1. Motif de consultation

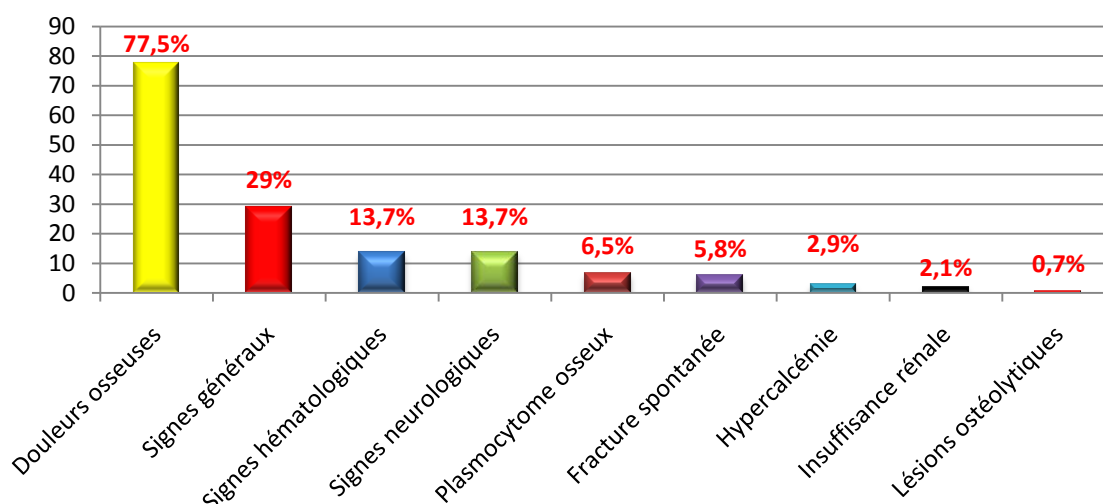
Dans notre étude, les principaux motifs de consultation sont dominés par les douleurs osseuses dans 77,5% des cas dont la localisation était variable.

Les signes généraux viennent en 2^{ème} position et sont retrouvés chez 29% des patients.

Les manifestations hématologiques ont révélé la maladie dans 13,7% des cas et les manifestations neurologiques ont été retrouvées dans 13,7% des cas.

Les fractures spontanées ont été révélatrices de la maladie dans 5,8% des cas, les plasmocytomes osseux dans 6,5% des cas, l'insuffisance rénale dans 2,1% des cas et l'hypercalcémie dans 2,9% des cas.

Les lésions ostéolytiques de découverte fortuite sont un motif de consultation très rare et elles sont retrouvées chez un seul patient soit 0,7% des cas.



Graphique 5 : Répartition des circonstances de découverte de la maladie

3.2. Délai de diagnostic

Un retard diagnostique supérieur à 6 mois a été noté chez 34,6% des cas contre 65,4% des cas qui ont été diagnostiqués dans un délai ne dépassant pas 6 mois.

3.3. Manifestations cliniques

3.3.1. Manifestations générales

Les signes généraux, faits de fièvre, asthénie et amaigrissement, sont fréquents et retrouvés dans 92 cas soit 66,2%.

3.3.2. Manifestations ostéoarticulaires

Les manifestations osseuses sont objectivées chez 127 patients soit 91,4%. Nous avons regroupé ci-dessous les différentes atteintes osseuses retrouvées.

Tableau 2 : Répartition des différentes atteintes osseuses

Atteinte osseuse	Nombre des cas	Pourcentage
Douleurs osseuses	118	84,9%
Tuméfactions	22	15,8%
Fractures sur os pathologique	18	12,9%

Nous relevons que les douleurs osseuses sont les plus fréquemment retrouvées (118 cas soit 78,7%), de siège axial dans 48,3% des cas, diffus dans 40,2% des cas et périphérique dans 11,5% des cas, et elles sont mécaniques dans 16,3% des cas, inflammatoires dans 32,6% des cas et mixtes dans la moitié des cas.

Les tuméfactions osseuses viennent en deuxième position avec 15,8% des cas, siégeant à différents niveaux.

Les fractures pathologiques occupent la troisième position avec 18 cas, soit 12,9% des cas, et siègent à différents niveaux.

3.3.3. Manifestations hématologiques

Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 58,9% des patients, dominées par le syndrome anémique, constaté dans 33,8% des cas, représenté essentiellement par l'asthénie (93,6%), la pâleur cutanéomuqueuse (70,2%), les palpitations (25,5%), la dyspnée (23,4%) et les céphalées (21,2%).

Le syndrome hémorragique a été observé chez 12,6% des cas, représenté essentiellement par l'épistaxis (69,2%), le purpura (30,7%), l'hémorragie digestive (23%) et les gingivorragies (23%).

Le syndrome ganglionnaire a été trouvé chez 10,6% des patients, représenté essentiellement par des ADP dans 90,9% des cas, une hépatomégalie et une splénomégalie dans 18,2% des cas à chacune.

3.3.4. Manifestations infectieuses

Les infections étaient assez fréquentes dans la série rapportée, de localisations différentes. Elles ont été observées dans 37,5% des cas. Les infections urinaires viennent en première position et sont retrouvées dans 59% des cas d'infections, suivies des infections pulmonaires dans 48,7% des cas et des infections digestives dans 10,2% des cas. Dans 9,4% des cas, ces infections étaient récidivantes (plus qu'une fois).

Aucun cas de septicémie n'a été enregistré.

3.3.5. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité a été retrouvé chez 5,8% des cas. Ce dernier est représenté par des signes neurosensoriels (87,5% des cas), signes neuropsychiques (87,5% des cas) et des signes hémorragiques (50% des cas).

3.3.6. Manifestations neurologiques

Les complications neurologiques ont été constatées chez 31,7% des cas sous forme de syndrome de compression médullaire (70,4%), neuropathie périphérique (36,4%), sciatalgie (13,6%), paralysie des nerfs crâniens (4,5%) et hypertension intracrânienne (2,3%).

Tableau 3 : Répartition des manifestations neurologiques

Manifestations neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome de compression médullaire	30	70,4%
Neuropathie périphérique	16	36,4%
Sciatalgie	6	13,6%
Paralysie des nerfs crâniens	2	4,5%
Hypertension intracrânienne	1	2,3%

3.3.7. Manifestations cliniques liées à l'hypercalcémie

Les signes cliniques liés à l'hypercalcémie ont été observés dans 9,8% des cas sous forme de déshydratation et de signes digestifs.

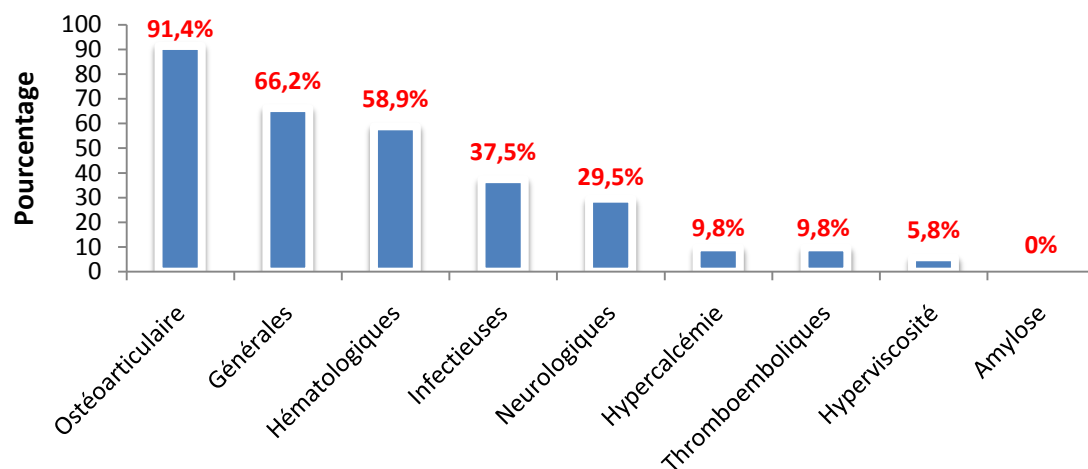
3.3.8. Manifestations thromboemboliques

Les manifestations thromboemboliques ont été présentes dans 7,2% des cas soit 10 cas, représentées presque équitablement par des TVP, EP et AVC.

3.3.9. Signes cliniques d'amylose

Aucun patient n'a présenté des signes cliniques d'amylose.

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



Graphique 6 : Répartition des différentes manifestations cliniques

4. Aspects biologiques

4.1. Vitesse de sédimentation

La VS est toujours accélérée sauf chez un seul patient soit 99,3%, et elle est supérieure à 50 mm la première heure chez 85,4% de nos malades.

La VS moyenne de nos patients est de 92,2 mm avec des extrêmes allant de 5 à 165 mm.

4.2. Numération et la formule sanguine

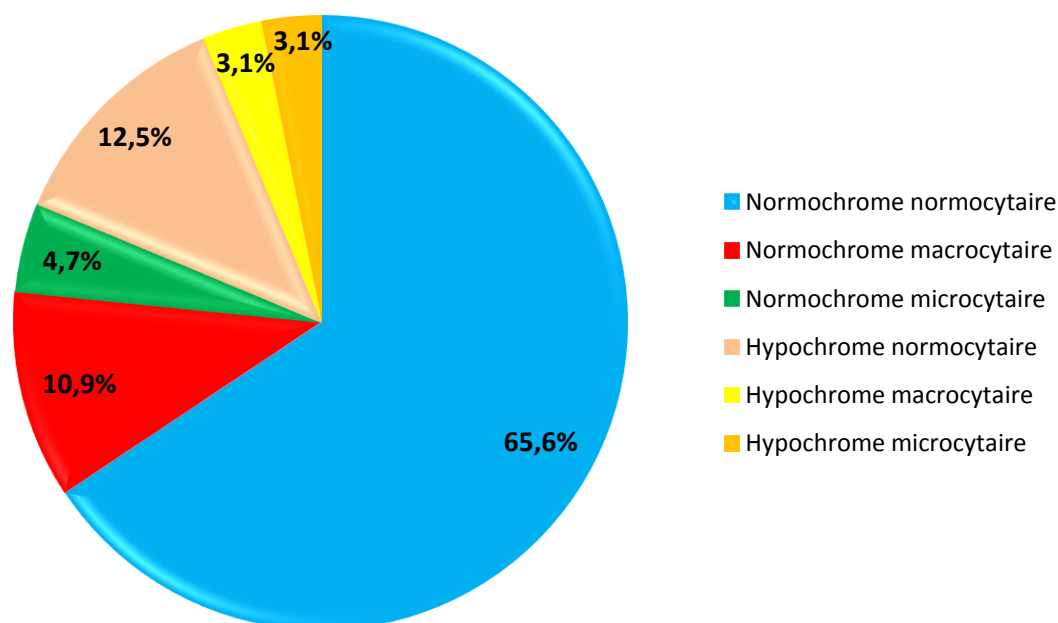
4.2.1. Taux de l'hémoglobine

L'anémie a été observée dans 68,1% des cas. Cette anémie est normochrome normocytaire dans 65,6 % des cas.

Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients est de 9,02 g/dl avec des extrêmes allant de 2,2 à 14,7 g/dl.

Tableau 4 : Répartition du taux d'hémoglobine

Taux d'hémoglobine	Hb < 8,5	Hb > 8,5
Pourcentage	43,5%	56,5%



Graphique 7 : Répartition des différents types d'anémie

4.2.2. Taux de globules blancs

Une anomalie du taux de leucocytes a été objectivée chez 33,3% des patients sous forme d'hyperleucocytose dans les deux tiers des cas (21,6%).

Le taux de GB moyen de nos patients est de 7645/mm³ avec des extrêmes allant de 880 à 20700 /mm³.

La neutropénie a été retrouvée chez 11,8% des patients alors que la lymphopénie a été objectivée chez 27,9% des cas.

Tableau 5 : Répartition du taux de globules blancs

Taux de GB	< 4.1 0 ³	4.10 ³ < GB < 10 ⁴	> 10 ⁴
Pourcentage	11,8%	66,7%	21,6%

4.2.3. Taux de plaquettes

Une anomalie du taux de plaquettes a été objectivée chez 27,6% des patients sous forme de thrombopénie dans plus deux tiers des cas (70,3%).

Le taux de plaquettes moyen de nos patients est de 238.10³/mm³ avec des extrêmes allant de 22.10³ à 579.10³/mm³.

Tableau 6 : Répartition du taux de plaquettes

Taux de plaquettes	< 150.10 ³	150.10 ³ < Plq < 400.10 ³	> 400.10 ³
Pourcentage	19,4%	72,4%	8,2%

4.2.4. Hématocrite

Le taux d'hématocrite était bas chez 90,2% des patients. Le taux d'hématocrite moyen de nos patients est de 28,14% avec des extrêmes allant de 7,4 à 45,3%.

4.3. Bilan infectieux

4.3.1. CRP

La CRP est élevée dans 63,6% des cas au moment du diagnostic.

4.3.2. ECBU

L'ECBU était positif chez 28,6% des patients objectivant un E.coli dans la plupart des cas.

4.4. Ionogramme sanguin

4.4.1. Calcémie

L'hypercalcémie a été notée dans 59,4% des cas, alors que l'hypocalcémie a été objectivée chez 2 patients soit 1,4%. Plus de 58,5% des patients hypercalcémiques ont eu une insuffisance rénale.

Le taux de calcémie moyen de nos patients est de 111 mg/l avec des extrêmes allant de 73 à 208 mg/l.

Tableau 7 : Répartition du taux de la calcémie

Calcémie	< 80	80 < Ca < 105	105 < Ca < 120	> 120
Pourcentage	1,4%	39,6%	37,4%	21,6%

4.4.2. Phosphorémie

Une hyperphosphorémie a été retrouvée chez 32,4% des patients, alors qu'une hypophosphorémie a été notée chez 8,1% des patients.

Le taux de phosphorémie moyen de nos patients est de 41 mg/l avec des extrêmes allant de 21 à 75 mg/l.

4.4.3. Natrémie

Le bilan du sodium était normal dans 81,3% des cas. Une anomalie de la natrémie sanguine a été remarquée chez 18,7% des patients représentée essentiellement par l'hyponatrémie (92,8%).

4.4.4. Kaliémie

Le bilan du potassium était normal dans 96% des cas.

4.5. Fonction rénale

L'insuffisance rénale a été observée chez 52,2% des patients, 80% entre eux avaient une hypercalcémie.

Tableau 8 : Répartition de la fonction rénale

Fonction rénale	Urée < 0,4 Créatinine < 20	Urée < 0,4 Créatinine ≥ 20	Urée ≥ 0,4 Créatinine < 20	Urée ≥ 0,4 Créatinine ≥ 20
Pourcentage	47,8%	0,9%	23,5%	27,8%

Le taux de créatinine moyen est de 18,73 mg/l avec des extrémités allant de 4 à 137 mg/l.

Le taux d'urée moyen est de 0,55 mg/l avec des extrémités allant de 0,1 à 3,1 mg/l.

4.6. Acide urique

L'hyperuricémie a été constatée dans 63% des cas, 76,5% entre eux avaient une insuffisance rénale.

Le taux d'acide urique moyen est de 73,46 mg/l avec des extrémités allant de 26 à 145 mg/l.

4.7. Protides

L'hyperprotidémie a été notée dans 56,2% des cas, alors qu'une hypoprotidémie a été retrouvée chez 6,7% des cas.

Le taux de protidémie moyen est de 90,86 mg/l avec des extrémités allant de 47 à 164 mg/l.

Tableau 9 : Répartition du taux de protidémie

Protidémie	< 60	[60-80]	[80-100]	> 100
Pourcentage	6,7%	37,1%	20,2%	36%

4.8. Albumine

L'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 77,4% des cas contre 22,6% des cas où l'albuminémie était normale.

Le taux d'albumine moyen est de 34,39 mg/l avec des extrémités allant de 17 à 50 mg/l.

4.9. Protéinurie de 24h et PBJ

La protéinurie de 24h était positive dans 62,5% des cas.

La protéinurie de Bence Jones urinaire était positive dans 69,7% des cas dont la chaîne légère était de type kappa dans 57,6% cas et de type lambda dans 42,4% des cas.

4.10. Electrophorèse des protides sériques

L'analyse de l'EPP a montré que le pic monoclonal est observé chez 73,2% des patients. Sa migration est dans l'ordre de fréquence décroissante : 76% gamma, 21,2% Beta, et 2,8% alpha2.

L'EPP était normale dans 9,4% des cas. Dans les 17,4% cas restants, les anomalies les plus retrouvées sont un pic polyclonal et/ou hypogammaglobulinémie.

Tableau 10 : Pourcentages des anomalies de l'EPP sérique

EPP	Pic gamma	Pic bêta	Pic alpha 1	Pic alpha 2	Autres anomalies	Normale
Pourcentage	55,6%	15,5%	0%	2,1%	17,4%	9,4%

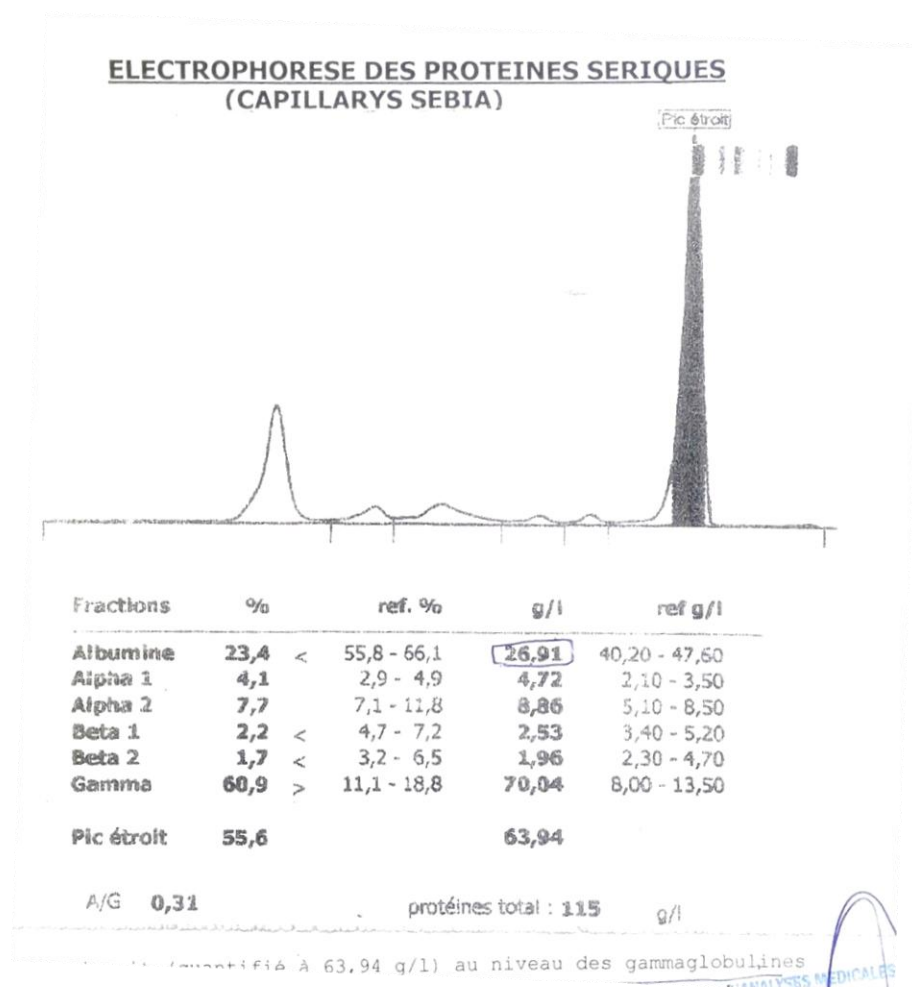


Figure 8 : Pic monoclonal étroit à l'EPP

4.11. Immunoélectrophorèse des protides sériques

Elle montre les différentes classes de gammopathie monoclonale. L'analyse du type du MM a montré que le myélome à IgG est présent dans 59,4 % des cas.

Le myélome à IgA est noté chez 23,3% des patients alors que le myélome à chaînes légères est retrouvé dans 11,3%.

Tableau 11 : Répartition en fonction du type du myélome multiple

IEPP	IgG	IgA	IgD	Chaînes légères	Non excrétant
Pourcentage	59,4%	23,3%	0,7%	11,3%	5,3%

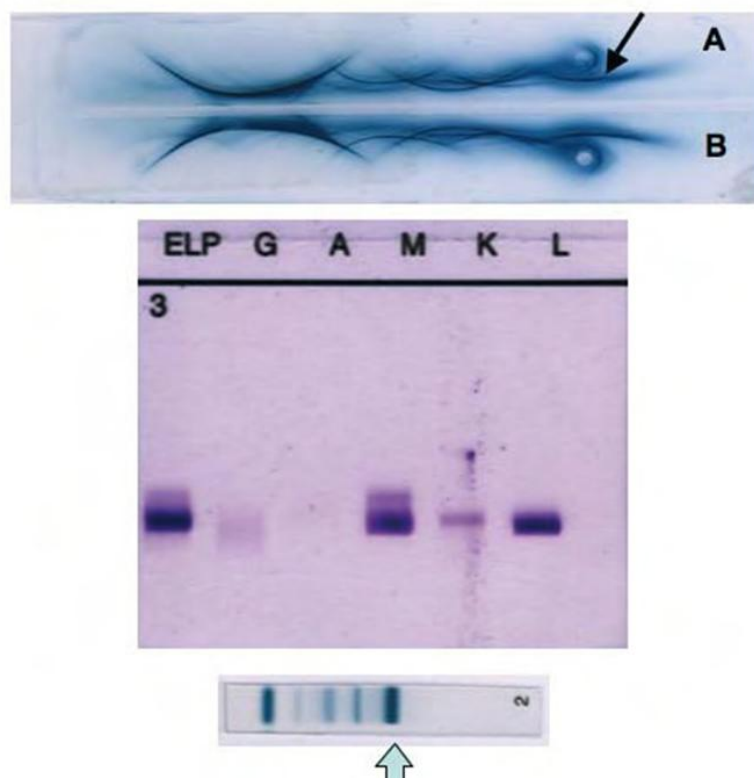


Figure 9 : Immunoélectrophorèse + immunofixation montrant une Ig monoclonale de type IgG type

Le type de chaînes légères recherché dans notre série était kappa chez 60,3% des patients et lambda chez 39,7% des cas.

Tableau 12: Répartition des types de chaînes légères

Type de CL	Kappa				Lambda			
	IgG	IgA	IgD	CL	IgG	IgA	IgD	CL
Pourcentage	38,9%	16,7%	0%	4,7%	23,8%	7,9%	0,8%	7,2%

4.12. Dosage pondéral des Ig sériques

Le dosage pondéral des immunoglobulines a été réalisé chez 63 patients (45,3%). Le dosage de l'Ig monoclonal a été élevé dans 71% des cas, bas dans 6,4% des cas et normal dans 22,6% des cas.

Dans les 4 cas où le dosage de l'Ig monoclonal était bas, l'IEP était normale dans un seul cas, et identifiait des chaînes légères kappa dans les 3 autres cas.

4.13. Dosage des chaînes légères libres

Le dosage des chaînes légères libres plasmatiques et/ou urinaires a été réalisé chez 29 patients (20,9%) montrant une élévation exclusive des CLL kappa dans 55,2% des cas contre 37,9% des CLL lambda, alors qu'une élévation simultanée des deux types des CLL a été retrouvée chez un seul cas soit 3,5%. Aussi les dosages étaient normaux chez un seul cas soit 3,5%.

Tableau 13 : Rapport CLL kappa/lambda

Rapport kappa/lambda	Normal	Elevé	Bas
Pourcentage	10,3%	55,2%	34,5%

4.14. Bilan lipidique

4.14.1. Cholestérol

L'hypocholestérolémie a été notée chez 36,4% des cas, alors que l'hypercholestérolémie a été retrouvée chez 4,5% des cas.

Le taux de cholestérol moyen est de 1,65 mg/l avec des extrémités allant de 0,67 à 3,6 mg/l.

Tableau 14 : Répartition du taux de cholestérol

Cholestérol	< 1,5 g/l	[1,5 – 2,5] g/l	> 2,5 g/l
Pourcentage	36,4%	59,1%	4,5%

4.14.2. Triglycérides

Le taux des triglycérides était normal chez 89,5% des cas et élevé chez 10,5% des cas.

Le taux de triglycérides moyen est de 1,5 mg/l avec des extrémités allant de 0,38 à 9,3 mg/l.

4.15. Transaminases

Le bilan de cytolysé était normal chez 93.5% des patients.

4.16. β2-microglobuline

Elle était augmentée dans 69,2% des cas et normale chez 30,2% des patients.

Le taux de β2-microglobuline moyen est de 5,44 mg/l avec des extrémités allant de 1 à 21 mg/l.

4.17. LDH

Elle était augmentée dans 17,3% des cas et normal dans 62,7% des cas.

Le taux de LDH moyen est de 309 mg/l avec des extrémités allant de 54 à 1500 mg/l.

4.18. Cytogénétique

L'examen cytogénétique a été réalisé chez deux patients, l'un a été revenu normal et l'autre non concluant.

5. Aspects anatomopathologiques

5.1. Ponction sternale

Le myélogramme a été réalisé chez 90,6% des patients.

La plasmocytose médullaire significative $\geq 10\%$ est retrouvée dans 86,6% des cas.

Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes est de 38,41% avec des extrémités allant de 1 à 88%.

Tableau 15 : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Infiltration médullaire	Normale	< 10%	[10–30%]	[30–60%]	> 60%
Pourcentage	2,7%	10,7%	29,3%	36%	21,3%

Tableau 16 : Morphologie des plasmocytes infiltrants

Morphologie	Normale	Normale +	Dystrophique
Pourcentage	56,4%	12,7%	30,9%

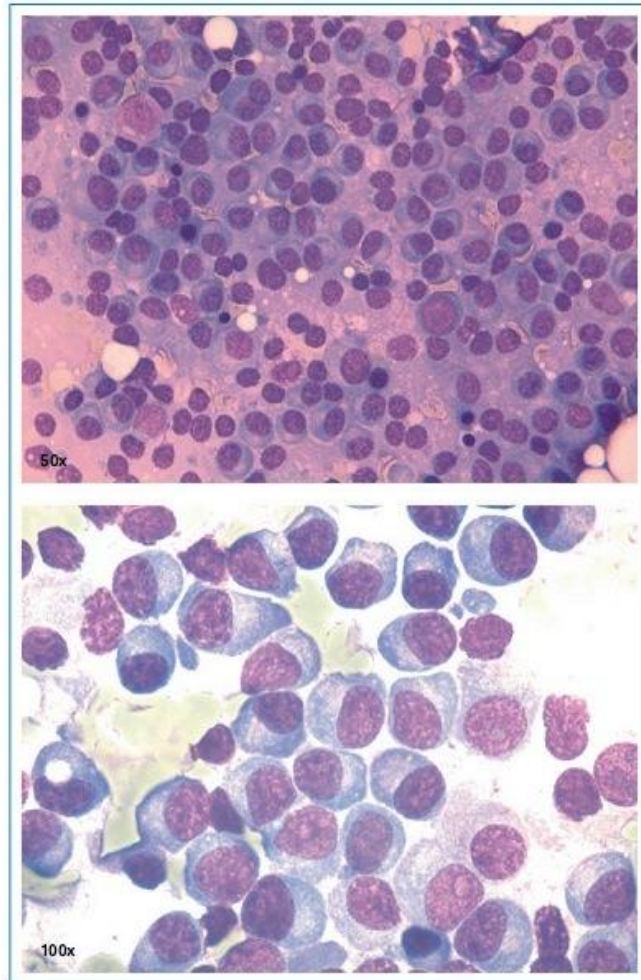


Figure 10 : Examen cytologique de moelle montrant une infiltration plasmocytaire [54]

5.2. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez 6 patients dont la ponction sternale a été non faite ou revenue blanche ou non concluante.

Dans 3 cas la BOM confirme le diagnostic du MM, dans deux cas elle était concluante à un lymphome non Hodgkinien et elle était normale dans un seul cas.

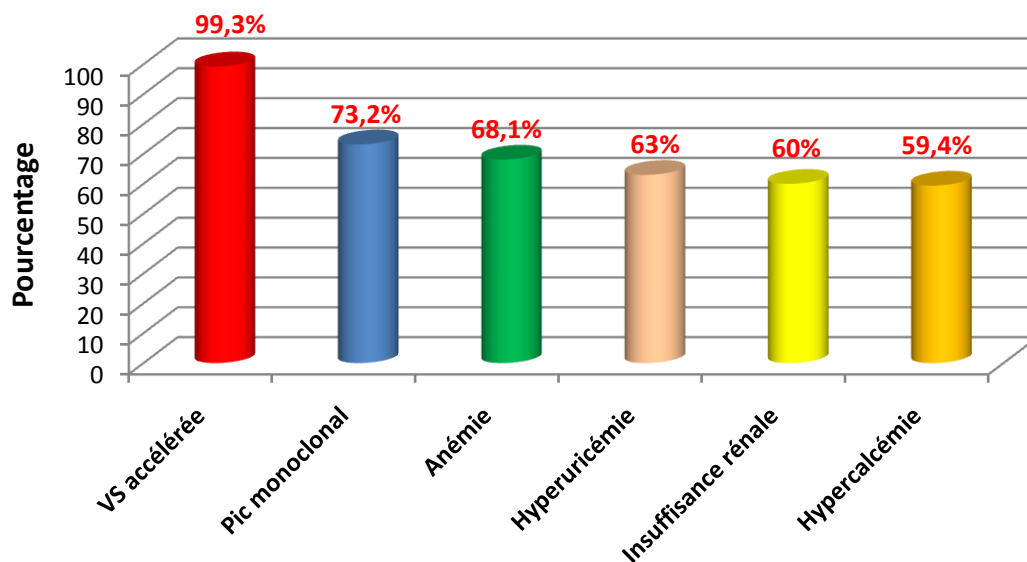
5.3. Biopsie des lacunes, tuméfactions osseuses

La biopsie des lacunes osseuses a été réalisée chez 13 patients revenue en faveur de plasmocytome malin chez 12 patients (92,3%), alors que chez un seul patient (7,3%) la biopsie est revenue en faveur d'un ostéome.

La biopsie des tuméfactions osseuses a été faite chez 17 patients revenue toutes en faveur de diagnostic.

5.4. Biopsie des glandes salivaires accessoires

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée chez 8 patients et n'a pas trouvé de dépôts amyloïdes.



Graphique 8 : Répartition des signes biologiques

6. Aspects radiologiques

6.1. Imagerie

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie de crâne de face et profil, des humérus et des fémurs de face, du gril costal, du bassin et de la totalité du rachis. Une TDM et ou IRM surtout médullaire ont été demandées en cas de signes neurologiques.

Les lésions radiologiques sont dominées par les lésions ostéolytiques et elles sont présentes chez 91,3% des cas et elles sont de siège différent surtout au niveau

de la voûte crânienne, le bassin, les os longs et le rachis. La lésion caractéristique est une lacune à l'emporte-pièce de taille différente. Une déminéralisation diffuse est notée dans 10% des cas.

Des fractures sont retrouvées dans 12,9% des cas. Les tassements et les compressions médullaires sont observés respectivement chez 23% et 10,8% de nos patients.

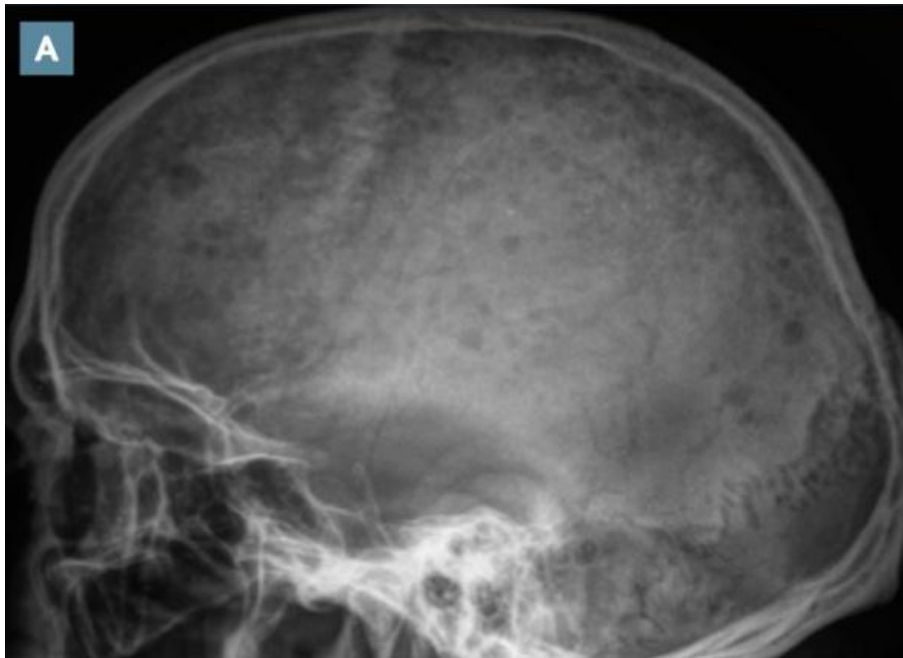


Figure 11 : Radio de crâne de profil d'un patient montrant des images ostéolytiques à l'emporte-pièce

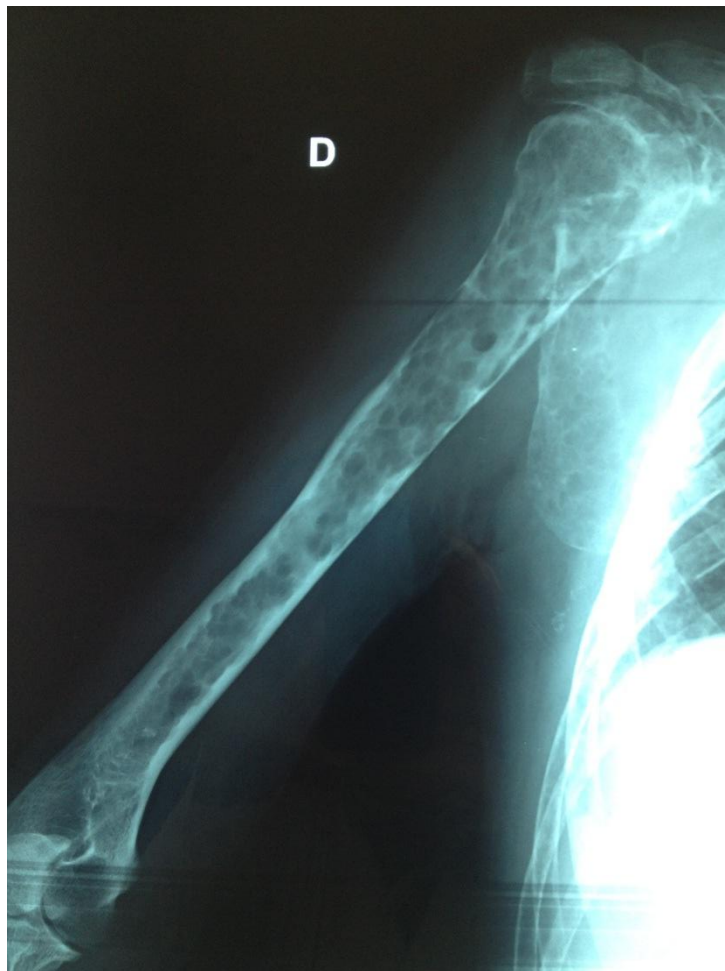


Figure 12 : Radio de l'humérus d'un patient montrant des images ostéolytiques multiples

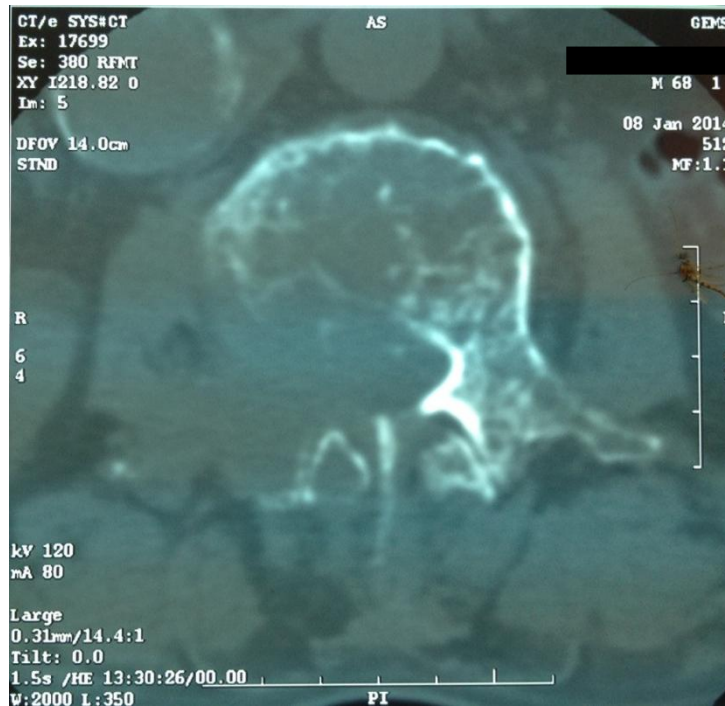


Figure 13 : TDM lombaire montrant ostéolyse de l'os spongieux du L3 et destruction partielle de l'hémi-vertèbre droite avec extension tumorale en intra-canalaire

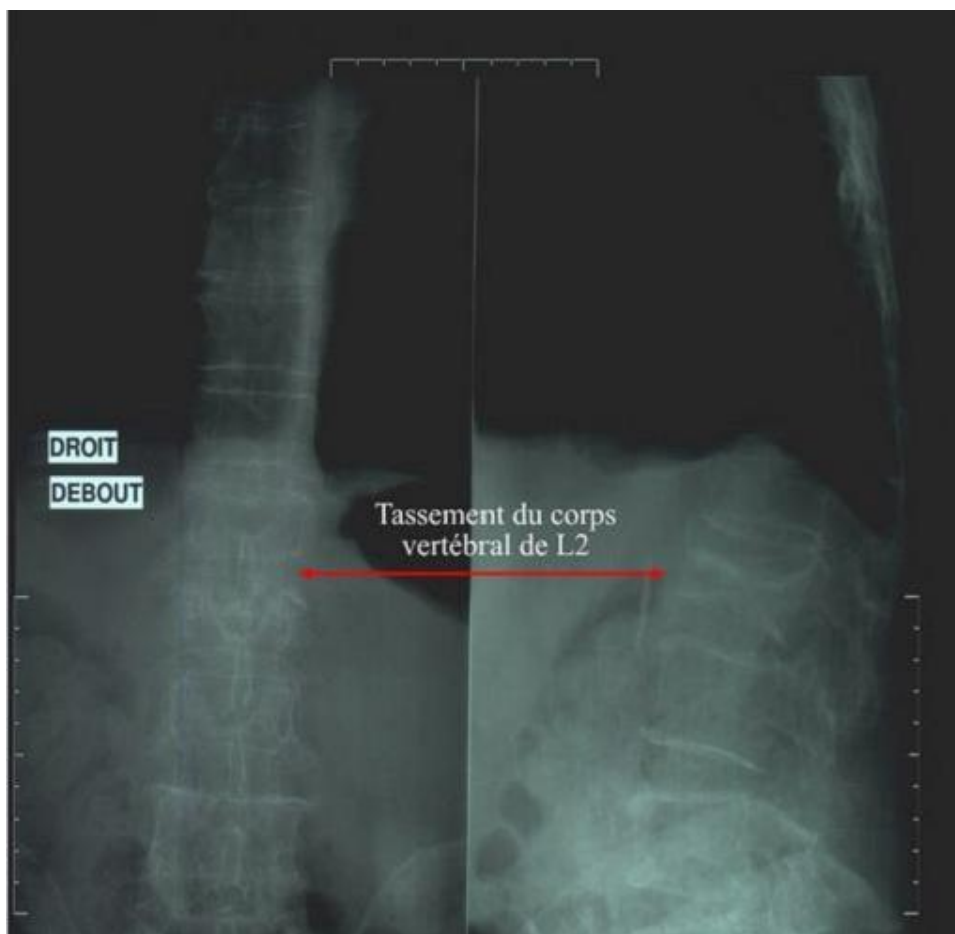


Figure 14 : Radiographies standard du rachis lombaire face + profil

La présence d'un plasmocytome est mentionnée chez 46,8% des cas dont un tiers est manifesté cliniquement par des tuméfactions osseuses et elle est diagnostiquée par des biopsies des tumeurs osseuses ou par biopsie en cas de décompression médullaire.

Aucun cas de myélome ostéocondensant n'a été objectivé.

La radiographie pulmonaire a révélé la présence de cardiomégalie dans 17,8% des cas, d'atteinte parenchymateuse dans 21,4% des cas, d'atteinte médiastinale dans 3,6% des cas et d'atteinte pleurale dans 13,1% des cas.

Tableau 17 : Répartition des atteintes pulmonaires sur radio standard

Radiographie	Atteinte	Atteinte	Atteinte	Cardiomégalie	Normale
Pourcentage	21,4%	13,1%	3,6%	17,8%	59,5%

6.2. ECG

Les signes électriques en cas d'hypercalcémie sont dominées par les troubles de rythme dans 41,7% des cas, les troubles de repolarisation dans 41,7% des cas et l'hypertrophie des cavités dans 25% des cas.

Dans 54,5% des cas d'hypercalcémie l'ECG était normal.

6.3. Fond d'œil :

Le fond d'œil a été réalisé chez 5 cas dont 2 cas ont présenté un syndrome d'hyerviscosité, l'un concluant à une hémorragie rétinienne et l'autre cas objectivant des nodules cotonneux en péripapillaire avec des lésions hémorragiques.



Figure 15: Masse cérébro-méningée manifestant une localisation particulière du myélome multiple

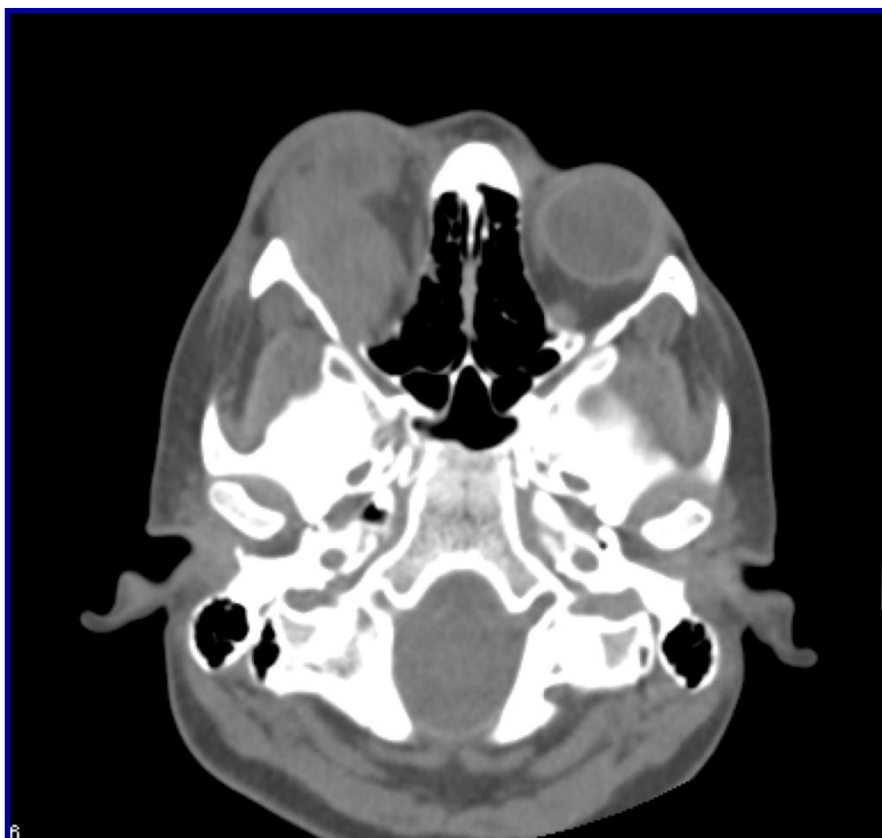


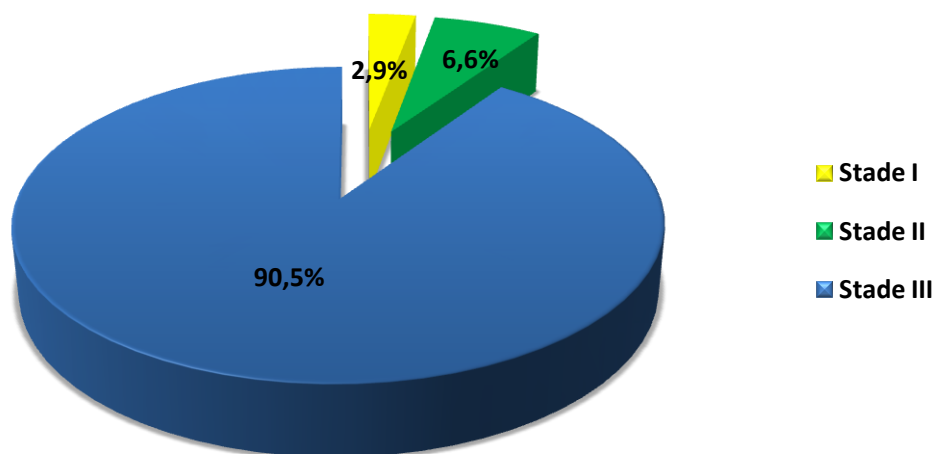
Figure 16 : TDM orbitaire montrant une masse tissulaire, occupant le quadrant supéro-externe de l'orbite droit et refoulant le globe oculaire en avant déterminant une exophtalmie (localisation d'un myélome multiple)

7. Classifications pronostiques :

Selon la classification de Salmon et Durie, 90,5% de nos patients sont classés stade III, 6,6% stade II et 2,9% stade I.

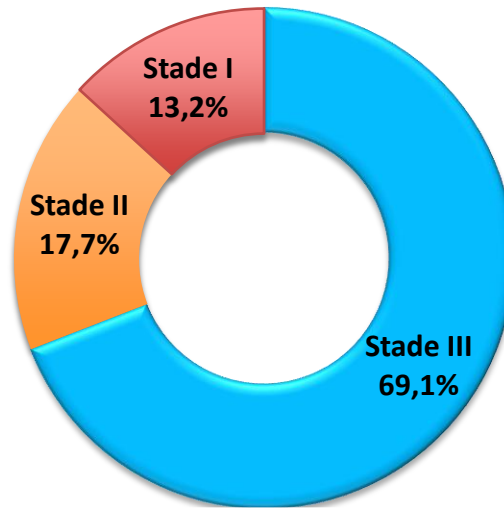
Tableau 18 : Répartition des stades selon la classification pronostique de Salmon et Durie

Stade Salmon et Durie	Stade I		Stade II		Stade III	
	A	B	A	B	A	B
Pourcentage	2,2%	0,7%	5,1%	1,5%	64,2%	26,3%



Graphique 9 : Répartition des patients selon la classification de Salmon et Durie

Selon l'index pronostique international ou ISS, 69,1% ont un ISS à III alors que 17,7% ont un ISS à II et seulement 13,2% ont un ISS à I.



Graphique 10 : Répartition des patients selon l'index pronostique international ISS

8. Aspects thérapeutiques

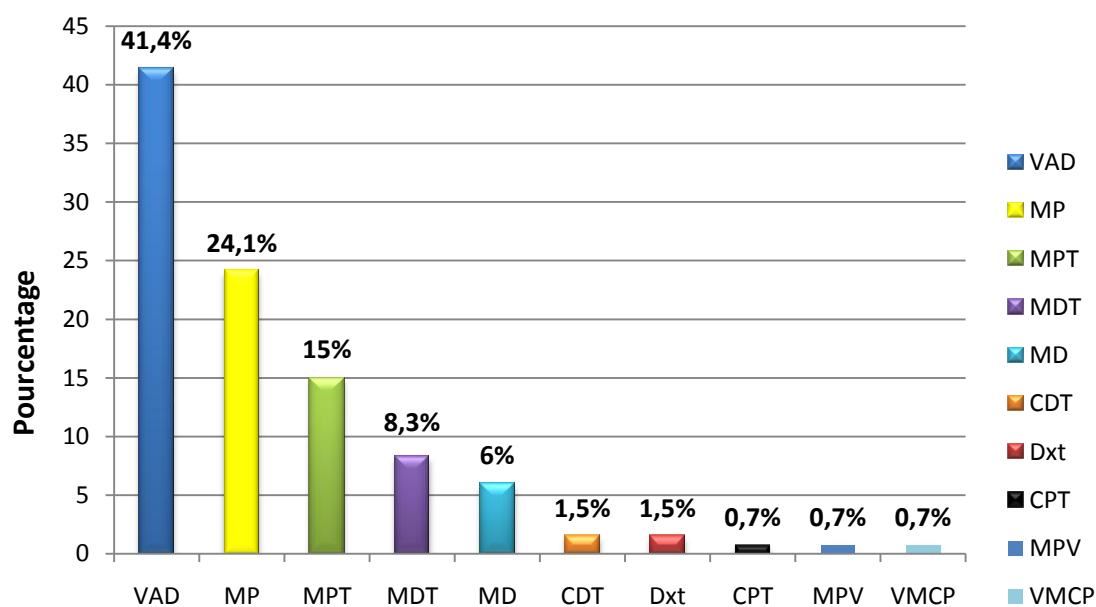
8.1. Chimiothérapie

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez tous nos malades sauf 4, un décédé avant de prélever le traitement et 3 perdus de vue après la pose de diagnostic, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale.

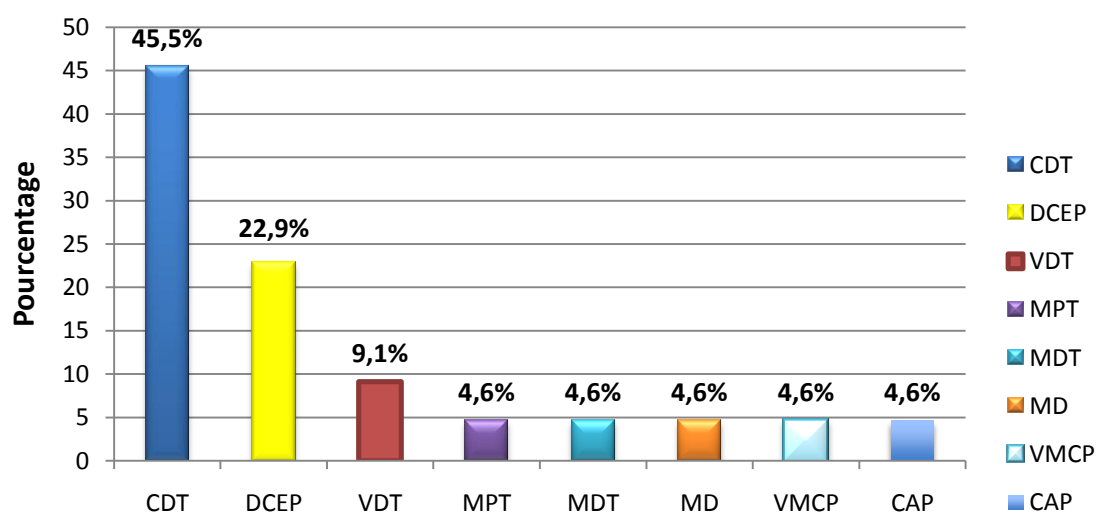
Ainsi les patients qui ont un âge moins de 65 ans ont reçu le protocole VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone). Ceux âgés de plus de 65 ans ont reçu le protocole de chimiothérapie MP (melphalan, prédnisone) ou MD (melphalan-dexaméthasone) associé ou non à la thalidomide selon la présence ou non des contre-indications à cette molécule et selon les moyens financiers des patients. Le protocole VAD était le plus utilisé chez 41,4% des patients suivi de MP (24,1%), MPT (15%) et MDT (8,3%).

Des protocoles de deuxième ligne ont été administrés chez nos patients tels que CDT, VMCP, DCEP et Lénalidomide (Revlimid®) [Annexe 6]. Le plus fréquemment utilisé était le protocole CDT chez presque la moitié des patients (45,5%).

Le traitement d'entretien est basé sur l'utilisation de la thalidomide pour la majorité de patients sauf en cas de contre-indications.



Graphique 11 : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère ligne



Graphique 12 : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 2ème ligne

8.2. Radiothérapie

La radiothérapie a été faite chez 5 patients sur des tumeurs osseuses et refusée chez un patient dont l'étude anatomopathologique de la tumeur osseuse est revenue en faveur d'un ostéome.

8.3. Grefe de la moelle osseuse

Aucun patient n'a bénéficié de la greffe de moelle osseuse.

8.4. Traitement des complications

8.3.1. Chirurgie

18% des patients ont bénéficié d'un acte chirurgical en traumatologie (ostéosynthèse) ou en neurochirurgie (décompression).

8.3.2. Biphosphonates

Parmi les 82 patients ayant une hypercalcémie, 6 patients (7,3%) n'ont pas reçu de biphosphonates par manque de moyens (avant l'instauration du système d'assurance médicale RAMED). Nous avons utilisé principalement le zolédronate (Zométa®)

8.3.3. Dialyse

11,5% de nos patients ont bénéficié d'hémodialyse.

8.3.4. Plasmaphérèse

Personne de nos patients présentant le syndrome d'hyperviscosité n'a bénéficié de plasmaphérèse.

8.3.5. Hypouricémiants

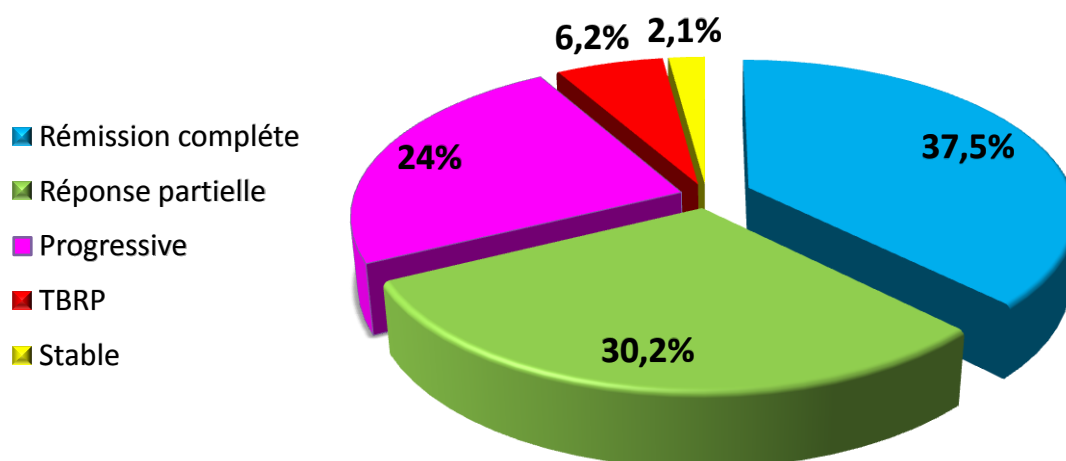
Parmi les patients présentant une hyperuricémie, seulement 41,2% qui ont reçu un hypouricémiant (Allopurinol).

9. Réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome multiple chez nos patients a été faite selon les critères de l'IMWG.

30,9% de nos patients n'étaient pas évalués pour plusieurs raisons : certains sont décédés, d'autres perdus de vue, une autre partie est encore en cours de la réévaluation.

Parmi les patients évalués, une rémission complète est obtenue dans 37,5% des cas. Une très bonne réponse partielle est observée dans 6,2% alors qu'une rémission partielle est observée dans 30,2%. La maladie est restée stable chez 2,1% des patients et chez 24% elle été réfractaire.



Graphique 13 : Pourcentage et nature des réponses thérapeutiques

10. Evolution au long cours

Le nombre de décès dans notre série est de 17 cas soit 12,2%.

Les causes de décès ne sont pas toujours précisées, parmi les causes de décès identifiées on trouve : les troubles de rythme (ACFA, arrêt cardiaque), EP, infection pulmonaire, OAP post-transfusionnel et pancytopenie sévère secondaire à l'envahissement médullaire plasmocytaire.

La durée moyenne de survie chez 8 patients décédés était de 16,75 mois avec des extrémités allant de 2 mois à 63 mois (écart type à 22,27).

La durée moyenne du suivi chez nos patients est de 18,43 mois avec des extrémités allant de 1 mois à 73 mois (écart type à 22,27).

Tableau 19 : Répartition de la durée de suivi de nos patients

Durée de suivi en mois	Pourcentage
[0-6]	32,3%
[7-12]	14,1%
[13-24]	25,3%
[25-36]	15,1%
[37-48]	7,1%
> 48	6,1%

Tableau 20 : Récapitulatif des différentes caractéristiques de la population d'étude

Caractéristiques	%
Age moyen	60%
Age	
<65 ans	61,9%
>65 ans	38,1%
Sexe	
Homme	55,4%
Femmes	44,6%
Signes cliniques	
Syndrome osseux	91,4%
Signes généraux	66,2%
Syndrome hématologique	58,9%
Signes infectieuses	37,5%
Signes neurologiques	31,7%
Signes thromboemboliques	7,2%
Signes biologiques	
VS accélérée	99,3%
Anémie	68,1%
Insuffisance rénale	60%
Hypercalcémie	59,4%
Hyperuricémie	63%
Pic monoclonal	73,2%
Signes radiologiques	
Lésions ostéolytiques	91,3%
Déminéralisation diffuse	10%
Tassement	23%
Compression médullaire	10,8%
Fracture	12,9%
Plasmocytome	44,6%

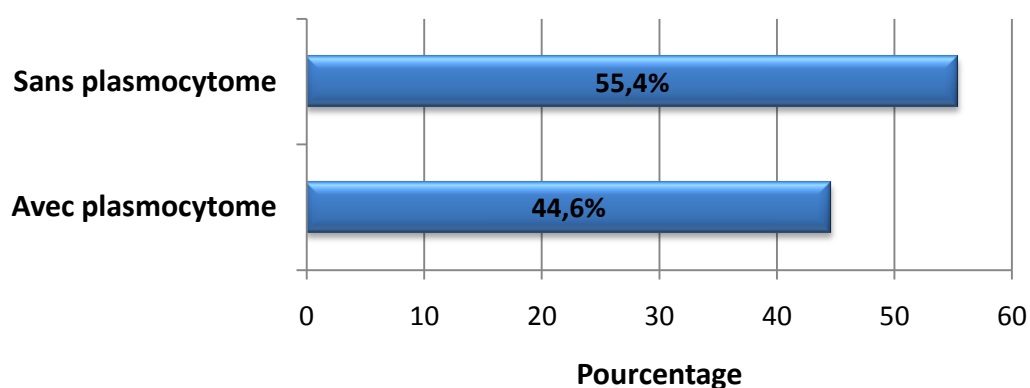
Type de Myélome	
IgG	59,4%
IgA	23,3%
IgD	0,7%
Chaînes légères	11,3%
Non sécrétant	5,3%
Plasmocytose médullaire	
Normale	2,7%
< 10%	10,7%
[10–30%]	29,3%
[30–60%]	36%
> 60%	21,3%
Classification de Salmon et Durie	
Stade I	2,9%
Stade II	6,6%
Stade III	90,5%
Score ISS	
I	13,2%
II	17,7%
III	69,1%

RESULTATS ANALYTIQUES ET COMPARATIFS

Nous avons réalisé, après une description des caractéristiques cliniques et paracliniques du MM dans la population d'étude, une double comparaison des différents paramètres cliniques, biologiques et radiologiques. La première chez deux populations qui sont définies par un âge supérieur et inférieur à 65 ans, et la deuxième chez deux populations qui sont définies par la présence ou absence d'un plasmocytome.

Tableau 21 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

	Tranche d'âge	Pourcentage
Sujet jeune	< 65 ans	61,9%
Sujet âgé	≥ 65 ans	38,1%



Graphique 14 : Répartition des patients selon la présence ou absence d'un plasmocytome

1. Comparaison des paramètres cliniques

1.1. Fonction d'âge

La comparaison des signes cliniques du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré :

- La prédominance masculine (65,1%) et la fréquence du retard diagnostic au delà de 6 mois (43,1%) chez les sujets jeunes avec des p significatifs (respectivement 0,03 et 0,015).
- Pas de différence entre les deux tranches d'âge (jeunes versus âgés) en ce qui concerne la présence des douleurs osseuses (83,7% versus 86,8%), des tuméfactions osseuses (23,4% versus 17,5%), des signes généraux (64% versus 69,8%), de syndrome hématologique (57,1% versus 64,3%), des signes d'hypercalcémie (9,7% versus 10%) et des signes thromboemboliques (8,1% versus 5,7%) avec des p non significatifs variant de 0,29 à 0,60.
- Les sujets jeunes présentent plus de syndrome ganglionnaire (14,3% versus 5%), de signes d'hyperviscosité (11,1% versus 2,5%) et de signes neurologiques (36% versus 24,5%) que les sujets âgés avec des p non significatifs variant de 0,10 à 0,32.
- Les sujets âgés présentent plus de fractures que les sujets jeunes (18,9% versus 9,3%) avec un p non significatif de 0,08.

Tableau 22 : Répartition des paramètres cliniques selon les tranches d'âge

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	%	%	
Sexe masculin	65,1%	39,6%	0,03
Retard diagnostique	43,1%	20,5%	0,015
Douleurs osseuses	83,7%	86,8%	0,40
Fracture	9,3%	18,9%	0,086
Tuméfaction osseuse	23,4%	17,5%	0,32
Signes généraux	64%	69,8%	0,30
Syndrome hématologique	57,1%	64,3%	0,29
Syndrome anémique	32,6%	35,8%	0,41
Syndrome hémorragique	12,7%	12,5%	0,61
Syndrome infectieux	37,5%	37,5%	0,58
Syndrome ganglionnaire	14,3%	5%	0,12
Signes d'hyperviscosité	11,1%	2,5%	0,10
Signes neurologiques	36%	24,5%	0,10
Syndrome de compression médullaire	26,7%	15,1%	0,08
Signes d'hypercalcémie	9,7%	10%	0,60
Signes thromboemboliques	8,1%	5,7%	0,42

1.2. Fonction de présence ou non de plasmocytome

La comparaison des signes cliniques du MM avec plasmocytome (groupe A) à celui sans plasmocytome (groupe B) a montré :

- Absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge, le sexe masculin (53,8% versus 56,8%), le retard diagnostic au delà de 6 mois (37% versus 32,8 %), les douleurs osseuses (81,5% versus 87,8%), le syndrome hémorragique (11,1% versus 13,8%) et le syndrome ganglionnaire (11,1% versus 10,3%) avec des p non significatifs variant de 0,21 à 0,57.
- Les patients du groupe B présentent plus de signes généraux (74,3 % versus 56,9%), de syndrome hématologique (72,3% versus 42,6), de syndrome anémique (50% versus 15,4%), de syndrome infectieux (47,5% versus 24,4%), de signes d'hypercalcémie (15,8% versus 2,2%) et de signes thromboemboliques (12,2% versus 1,5%) que les patients du groupe A avec des p significatifs variant de 0,000 à 0,024.
- Les patients du groupe B présentent plus de signes d'hyperviscosité (10,5% versus 4,3%) que les patients du groupe A avec un p non significatif de 0,21.
- Les patients du groupe A présentent plus de fractures (18,5% versus 8,1%), de signes neurologiques (35,4% versus 28,4%) et d'atteintes médullaires (29,2% versus 16,2%) que les patients du groupe B avec des p non significatifs variant de 0,051 à 0,24.

Tableau 23 : Répartition des paramètres cliniques entre les 2 groupes

	Sans plasmocytome	Avec plasmocytome	P valeur
	N	N	
Sujet âgé	40,5%	35,4%	0,32
Sexe masculin	56,8%	53,8%	0,43
Retard diagnostique	32,8%	37%	0,40
Douleurs osseuses	87,8%	81,5%	0,21
Fracture	8,1%	18,5%	0,059
Signes généraux	74,3%	56,9%	0,024
Syndrome hématologique	72,3%	42,6%	0,001
Syndrome anémique	50%	15,4%	0,000
Syndrome hémorragique	13,8%	11,1%	0,46
Syndrome infectieux	47,5%	24,4%	0,013
Syndrome ganglionnaire	10,3%	11,1%	0,57
Signes d'hyperviscosité	10,5%	4,3%	0,21
Signes neurologiques	28,4%	35,4%	0,24
Syndrome de compression médullaire	16,2%	29,2%	0,051
Signes d'hypercalcémie	15,8%	2,2%	0,021
Signes thromboemboliques	12,2%	1,5%	0,015

2. Comparaison des paramètres paracliniques

2.1. Fonction d'âge

La comparaison des paramètres paracliniques du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé n'a pas montré de grandes différences avec des p non significatifs variant de 0,17 à 0,54.

Tableau 24 : Répartition des paramètres paracliniques selon les tranches d'âge

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	N	N	
Anémie (HG<10,5 g/dl)	67,1%	69,8%	0,44
VS > 100 mm	42,9%	43,4%	0,54
Créatinine élevée	28,6%	34,6%	0,29
Insuffisance rénale	50%	55,6%	0,34
Hyperuricémie	63,9%	61,1%	0,53
Hypercalcémie	58 ,8%	60,4%	0,50
Hyperprotidémie	61,1%	48,6%	0,17
EPP anormale	89,5%	92,3%	0,41
Myélome à CL	13,6%	7,7%	0,22
CL Kappa	57,5%	66%	0,21
PBJ positive	72,2%	66%	0,28
Plasmocytose significative	83%	92,9%	0,19
Hypoalbuminémie	75,3%	80,8%	0,30
β2-microglobuline élevée	66,7%	73,1%	0,27
Lyse osseuse	91,8%	90,6%	0,51
Plasmocytome	48,8%	43,4%	0,32
Compression médullaire	13,6%	15,4%	0,51

2.2. Fonction de présence ou non de plasmocytome

La comparaison des paramètres paracliniques du MM avec plasmocytome (groupe A) à celui sans plasmocytome (groupe B) a montré :

- Les patients du groupe A présentent plus de myélome à IGG (67,7% versus 52,1%) que les patients du groupe B avec un p significatif de 0,049.
- Les patients du groupe B présentent plus d'anémie sévère (51,4% versus 34,4%), d'insuffisance rénale (67,2 % versus 33,3%), de PBJ positive (78,9% versus 59%), de plasmocytose significative (94% versus 72%) et de plasmocytes dystrophiques au myélogramme (94,4% versus 73,7%) que les patients du groupe A avec des p significatifs variant de 0,00 à 0,041.
- Les patients du groupe B présentent plus de troubles de l'hémogramme (80,7% versus 65,9%), d'EPP anormal (94,5% versus 86,2%), d'hyperuricémie (73,3% versus 50%), d'hyperphosphorémie (42,1% versus 22,2%), de myélome à CL (14,1% versus 8,1%), de β 2-microglobulinémie élevée (74,6% versus 62,9%) et de tassements vertébraux (38,2% versus 25,6%) avec des p non significatifs variant de 0,06 à 0,20.
- Absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la présence d'hypercalcémie (62,5% versus 56,8%), d'hyperprotidémie (55,3% versus 56,9%), d'hypoalbuminémie (78,1% versus 76,7%) et de lyse osseuse (90,6% versus 91,9%) avec des p non significatifs variant de 0,30 à 0,52.

Tableau 25 : Répartition des paramètres paracliniques entre les 2 groupes

	Sans plasmocytome	Avec plasmocytome	P valeur
	N	N	
NFS anormale	80,7%	65,9%	0,07
Anémie sévère	51,4%	34,4%	0,03
VS > 100 mm	46,6%	39,1%	0,23
Créatinine élevée	37%	23,8%	0,07
Urée élevée	62,5%	20,9%	0,000
Insuffisance rénale	67,2%	33,3%	0,000
Hyperuricémie	73,3%	50%	0,06
Hypercalcémie	56,8%	62,5%	0,30
Hyperphosphorémie	42,1%	22,2%	0,17
Hyperprotidémie	56,9%	55,3%	0,52
EPP anormale	94,5%	86,2%	0,08
Myélome à IGG	52,1%	67,7%	0,049
Myélome à CL	14,1%	8,1%	0,20
PBJ positive	78,9%	59%	0,011
Plasmocytose significative	94%	72%	0,013
Plasmocytes dystrophiques	94,4%	73,7%	0,041
Hypoalbuminémie	76,7%	78,1%	0,50
β 2-microglobuline élevée	74,6%	62,9%	0,10

Lyse osseuse	91,9%	90,6%	0,51
Tassements	38,2%	25,6%	0,13
Compression médullaire	10,9%	18,6%	0,21

Tableau 26 : Comparaison du stade pronostique et de réponse thérapeutique selon les tranches d'âge

	<65ans	≥ 65ans	P valeur
	N	N	
Stade III	94%	84,9%	0,07
ISS à III	71,4%	65,4%	0,29
Maladie réfractaire	28,8%	16,2%	0,12

Tableau 27 : Comparaison du stade pronostique et de réponse thérapeutique en fonction de présence ou non du plasmocytome

	Sans plasmocytome	Avec plasmocytome	P valeur
	N	N	
Stade III	90,4%	90,6%	0,6
ISS à III	74,7%	62,3%	0,086
Maladie réfractaire	32%	15,2%	0,045

3. Comparaison de stade pronostique et de réponse thérapeutique

3.1. Fonction d'âge

La comparaison de stade de pronostique et de la réponse thérapeutique du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré la fréquence chez les sujets jeunes de stade III selon la classification de Salmon et Durie (94% versus 84,9%), de stade ISS III (71,4% versus 64,4%) et de réponse réfractaire (28,8% versus 16,2%) avec des p non significatifs variant de 0,07 à 0,29.

3.2. Fonction de présence ou non de plasmocytome :

La comparaison de stade de pronostique et de la réponse thérapeutique du MM avec plasmocytome (groupe A) à celui sans plasmocytome (groupe B) a montré :

- Absence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le stade III selon la classification de Salmon et Durie (90,6% versus 90,4%) avec un p non significatif de 0,6.
- La fréquence de stade ISS III chez les patients du groupe B (74,7% versus 62,3%) avec un p non significatif de 0,086.
- La fréquence de la réponse réfractaire chez les patients du groupe B (32% versus 15,2%) avec un p significatif de 0,045.

4. Facteurs de mauvais pronostic

L'analyse des facteurs de mauvais pronostic a montré que la présence d'un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, une anémie, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie, une hyperprotidémie, une $\beta 2$ -microglobuline élevée et une plasmocytose médullaire supérieure à 30% ont une valeur pronostique péjorative avec des p significatifs variant de 0,00 à 0,049.

Par contre, l'hypoalbuminémie seule a été proche d'être un facteur pronostique significativement péjoratif avec un p de 0,08.

Malgré que 62,3% des MM avec plasmocytome sont classés ISS III avec un p de 0,086, on a aussi noté que 74,7% des MM sans plasmocytome sont classés ISS III ce qui rend la présence de plasmocytome plus loin d'être un facteur de mauvais pronostic dans notre étude.

Tableau 28 : Pourcentage des facteurs de mauvais pronostic

	% des patients de mauvais pronostic	P valeur
Sexe masculin	72,7%	0,19
Age <65ans	71,4%	0,29
Retard diagnostique > 6mois	61,1%	0,5
Signes généraux	71,9%	0,21
Douleurs osseuses	67%	0,15
Syndrome anémique	86,7%	0,001
Syndrome hémorragique	91,7%	0,014
Signes neurologiques	60,5%	0,1
Anémie	80,6%	0,000
Insuffisance rénale	84,7%	0,000
Hypercalcémie	79%	0,002
Hyperphosphorémie	91,7%	0,008
Hyperprotidémie	70%	0,049
Myélome à CL	73,3%	0,47
Hypoalbuminémie	72,4%	0,08
$\beta 2$ -microglobuline élevée	85,9%	0,000
PBJ type Lambda	79,5%	0,07
Plasmocytose médullaire >30%	74,4%	0,015
Lyse osseuse	69,1%	0,54
Plasmocytome	62,3%	0,086

DISCUSSION

Bien que le MM ait connu ces dernières années d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il reste à ce jour une hémopathie non curable avec une médiane de survie de 5 à 7 ans [5]. Dans la présente étude, nous avons étudié les particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques de 139 cas de MM, colligés dans le service de médecine interne de CHU Hassan II de Fès sur une période de 10 ans.

1.Aspects épidémiologiques

1.1. Incidence

Selon une estimation récente en 2014 de la société américaine de cancérologie, près de 24050 nouveaux cas de MM sont observés (13500 hommes et 10550 femmes) et environ 11090 décès imputables à cette affection (6110 hommes et 4980 femmes) aux états unis [48].

Au royaume uni, l'incidence annuelle est estimée approximativement à 60–70 cas par million d'habitants [9].

Cependant environ 5000 nouveaux cas de myélome multiple sont diagnostiqués en France chaque année, et on dénombre près de 15 000 malades dont plus de la moitié chez l'homme [5, 49, 50, 51].

Le myélome n'est donc pas une maladie rare, même s'il ne concerne que 1% de tous les cancers et 2% de mortalité par cancers [52]. Il représente ainsi 10 à 15% des hémopathies malignes [4], et 80 % gammopathies monoclonales malignes [52] et il est classé le deuxième cancer du sang le plus courant après le lymphome non Hodgkinien [2].

L'incidence du MM dans le monde est de 1 à 7 nouveaux cas / 100000 habitants, cette dernière varie d'un pays à l'autre [31]. Des chiffres de 2 à 6

nouveaux cas / 100000 habitants sont rapportés en Europe, aux Etats unis et en Océanie [54]. 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 [52]. Outre, on remarque que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains 2 fois plus que chez les Blancs, 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 [9, 48, 54].

L'incidence du MM augmente en fonction de l'âge, elle atteint jusqu'à 46/100 000 par an chez les patients ≥ 75 ans, et seuls 37% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic [54]. De meilleurs techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie cette augmentation d'incidence au cours des derniers décennies [55, 56, 57].

Dans notre série et d'après le recrutement du service en hémopathies malignes, le MM représente le 2ème plus fréquent cancer hématologique après le lymphome non Hodgkinien.

1.2. Age

Le MM est une maladie des personnes relativement âgées. Sa fréquence est en augmentation et croît avec l'âge. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 70 ans [5, 9]. Le pic de fréquence va selon les pays de 65 ans à 70 ans. Les cas observés ayant 40 ans sont rares (3%) [5,30,67]. Donc la maladie de Kahler est une maladie exceptionnelle avant 40 ans. Quelques observations ont été faites entre 30 et 40 ans, mais la maladie ne semble pas exister plus tôt, notamment dans l'enfance.

La maladie est d'autant plus fréquente que l'âge devient plus grand [58, 68]. La prévalence du MM après 80 ans est de 6 à 16% selon les séries [69].

Notre étude est en parfaite concordance avec la littérature, le pic de fréquence dans notre série est observé entre 60–69 ans. On note également une rareté des adultes très jeunes avec environ 4% des patients qui avaient un âge inférieur à 40 ans.

Tableau 29 : Les résultats de différentes séries concernant l'âge

Auteurs	Pays	Age moyen	Pic de fréquence	< 40 ans
Kyle [58]	USA	61,5 ans	60–69ans : 39%	2%
Bataille [59]	France	65 ans	70–80 ans : 45%	1%
MyMOSA [60]	France	68 ans	65–75 ans : 31%	<1%
Koffi K.G [61]	Cote	58 ans	60–70 ans : 44%	4%
M. Mourtalla KA	Sénégal	55 ans	≥ 60 ans : 36,4%	13,6%
Ben abdeladhim [63]	Tunisie	57,6 ans	50–59 ans : 41,5%	7,5%
A. Bouatay [53]	Tunisie	67 ans	62–72 ans : 40,7%	1,9%
M. A. BEKADJA [53]	Algérie	60 ans	60–70 ans	13,3%
Benyaich.I [65]	Maroc	56,7 ans	50–59 ans : 33,7%	3,1%
Rachid .M [66]	Maroc	56,7 ans	50–59ans : 39%	7,3%
Notre série	Maroc	60 ans	60–69 ans : 32,3%	4,3%

1.3. Sexe

Notre étude est en faveur d'une légère prédominance masculine soit 55,4% contre 44,6% chez la femme avec un sexe ratio de 1,24. Cette légère prédominance masculine a été déjà rapportée dans différentes séries de la littérature [4,6,7,48].

Tableau 30 : Distribution selon le sexe dans différentes séries de MM

Auteurs	Homme	Femme	Sexe ratio
Kyle [58]	61%	39%	1,5
Bataille [59]	51%	49%	1
Koffi .K.G [61]	56%	44%	1,3
M. Mourtalla KA [62]	72,7%	27,3%	2,6
Ben abdeladhim [63]	63,2%	36,8%	1,72
Benyaich .I [65]	61,2%	38,8%	1,57
M. A. BEKADJA [64]	51,2%	48,8	1,05
A. Bouatay [53]	63%	37%	1,7
S. Elherrar [70]	62,6%	37,4%	1,67
Notre série	55,4%	44,6%	1,24

1.4. Facteurs de risque

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 [30, 48, 71, 72]. Dans notre étude, l'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides 3,6% et le tabac 12,2% sont les principaux facteurs de risque retrouvés. Une profession liée à l'agriculture a été trouvée chez 5 patients donc 3,6% des cas.

Cependant, la plupart des patients atteints de MM ne présentent aucune de ces caractéristiques [10] et leur place réelle dans l'oncogénèse reste difficile à évaluer avec précision [1]. De nombreuses études ont examiné les relations entre MM et certaines pathologies, vaccinations ou traitements, le plus souvent sans résultats convaincants [73].

Il existe chez une partie des patients (environ un tiers) une étape préalable de prolifération plasmocytaire, le plus souvent identifiée comme une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (monoclonal gammopathy of undetermined significance ou MGUS) [4]. Il s'agit d'un état pré tumoral stable, fréquent (entre 3 et 5% des plus de 50 ans), dont la durée est variable, et souvent non diagnostiqué car asymptomatique. Une partie de ces patients va développer une pathologie maligne, MM ou maladie de Waldenström, mais, en raison de leur âge avancé, un grand nombre d'entre eux peuvent décéder avant l'apparition clinique de la maladie. Ainsi, 0,5 à 3% des MGUS transforment en un MM chaque année (Barille-Nion et al, 2003). L'existence d'une MGUS constitue donc un facteur de risque de développer un MM [1].

2. Diagnostic positif

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution [1], toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu. Mais en effet, elle touche en priorité le squelette et se manifeste classiquement par des douleurs osseuses.

Devant une suspicion de myélome, un bilan hématologique, osseux et biochimique va confirmer le diagnostic. Poser le diagnostic positif de MM est le plus

souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. En effet, deux moyens simples vont permettre de souligner l'existence d'une prolifération plasmocytaire :

- Un moyen direct, en mettant en évidence des cellules tumorales au sein de la moelle : myélogramme.
- Un moyen indirect ; la mise en évidence d'un marqueur tumoral plasmocytaire (Ig monoclonal) dans le sang ou les urines.

Le diagnostic est basé sur une infiltration plasmocytaire de la moelle supérieure à 10% et la présence de protéine monoclonale dans le sérum ou les urines. Pour les patients atteints d'un myélome non-sécrétant, l'infiltration doit être supérieure à 30% ou le myélome est prouvé par biopsie du plasmocytome [75].

Les critères diagnostiques internationaux consensuels du MM dérivent en grande partie des travaux de IMWG (International Myeloma Working Group 2010) [Annexe 2] [10,11,12,180], Ces nouveaux critères de IMWG permettent de retenir le diagnostic de myélome chez les patients asymptomatiques et avant que les atteintes d'organes se produisent, en utilisant des biomarqueurs validés qui identifient les patients avec MM indolent qui ont un« ultra-haut » risque de progression vers un myélome multiple qui permet d'instaurer un traitement précocement [179].

3. Aspects cliniques

3.1. Signes révélateurs

Les circonstances de découverte au cours du MM sont diverses, le plus souvent, il s'agit de manifestations osseuses : douleurs, tumeur osseuse, fracture pathologique.

Ailleurs, le MM peut se révéler par une complication : insuffisance rénale, infection, troubles neurologiques, manifestations hématologiques, amylose. Parfois le MM est de découverte fortuite sur un bilan biologique ou radiologique demandé pour une altération de l'état général : VS accélérée, anémie ou pancytopénie, protéinurie, gammopathie monoclonale, déminéralisation osseuse [76].

3.1.1. Signes généraux

L'asthénie, l'amaigrissement et la fièvre en dehors de toute infection peuvent être révélatrices de la maladie [77]. Dans notre série, les signes généraux sont révélateurs dans 29% des cas.

3.1.2. Douleurs ostéo-articulaires

Tableau 31 : Résultats de différentes séries concernant les douleurs osseuses révélatrices de la maladie de Kahler

Auteurs	Douleurs osseuses
Bauder .F [78]	63–90%
Kyle [58]	68%
Koffi .K.G [61]	66%
Rachid .M [66]	79%
Benyaich .I [65]	65%
Mrabet .R [79]	82%
M. Mourtalla KA [62]	54,4%
A. Bouatay [53]	74,1%
Notre série	77,5%

Selon différentes études [75,81] les douleurs osseuses sont très fréquemment inaugurales de la maladie. Leur fréquence est variable d'un auteur à l'autre. Dans

notre étude, la douleur osseuse était le principal motif de consultation. Les tuméfactions osseuses ont été observées dans 6,5% des cas et les fractures dans 5,8% des cas.

3.1.3. Syndrome anémique

Le syndrome anémique, associant asthénie, pâleur, tachycardie, dyspnée d'effort, est un motif de découverte fréquent [30]. D'après Benabdeladhim [63] et Kyle [58], l'anémie est révélatrice de la maladie dans 7% des cas. D'après A. Bouatay on a trouvé 37% des cas [53], d'après Rachid .M [66], on a noté 15% des cas, d'après Benyaich .I [65] on a mentionné 12% des patients et dans notre expérience, l'anémie révèle la maladie chez 12,3% des cas.

3.1.4. Complications révélatrices

Les différents signes cliniques révélateurs du MM sont déjà en eux même des complications et inversement, toutes ces complications peuvent inaugurer la maladie [80].

Les manifestations rénales sont moins révélatrices que les manifestations osseuses et hématologiques [80]. Seule la série de Joan Blade [82] comporte 20% d'insuffisance rénale.

Concernant notre série, l'insuffisance rénale n'est révélatrice de la maladie que dans 2,1% versus 7,4% dans l'étude tunisienne de A. Bouatay [53]. Ce chiffre bas est probablement dû au fait que le biais de recrutement lié à l'hospitalisation directe des patients avec insuffisance rénale inaugurale en néphrologie dans notre hôpital.

Les complications neurologiques inaugurent le tableau clinique dans 14% des cas [66]. Il s'agit habituellement de compression médullaire et radiculaire, rarement de neuropathies périphériques et exceptionnellement d'atteintes neurologiques

centrales [83]. Dans notre série, les manifestations neurologiques révèlent la maladie dans 13,7% des cas.

Les complications infectieuses sont très fréquentes. Elles sont révélatrices dans 10% des cas [73, 30, 61].

Dans notre série, l'hypercalcémie est présente d'emblée dans 2,9% des cas contrairement à 20–25% des cas notée dans la littérature [30, 67, 73, 80, 84, 85]. L'amylose peut révéler le MM dans 5% des cas [86]. Il s'agit d'une amylose type AL caractérisée par l'accumulation de dépôts amyloïdes au niveau du tube digestif, cœur, reins et articulations.

Certaines circonstances de découverte dites rares ont été rapportées par d'autres auteurs. Il s'agissait de l'accès goutteux, d'un syndrome d'hyperviscosité, d'une radiculopathie, des tableaux de polyarthrites rhumatoïdes et des syndromes hématologiques indirects tels que la VS accélérée et la présence de rouleaux érythrocytaires [67,81,87].

Au total, les signes révélateurs selon les pays sont les suivants :

Tableau 32: Résultats de différentes séries concernant les signes révélateurs

Séries	Syndrome	Signes	Anémie	Signes	Insuffisance
Cote d'ivoire [61]	66%	–	18%	5%	17%
Algérie [79]	82%	–		–	4,5%
Tunisie [53]	74,1%	31,5%	37%	–	7,4%
Casablanca [66]	79%	–	15%	14%	8%
Notre série	77,5%	29%	12,3%	13,7%	2,%1

3.1.5. Découverte fortuite

Le diagnostic de myélome est évoqué de plus en plus souvent chez des patients asymptomatiques (20 à 30 % des cas), par exemple lors d'un « bilan biologique de santé » réalisé à titre systématique, découvrant une anémie, une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), une dysglobulinémie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques ou une protéinurie [30].

Dans notre série aucun cas n'a été diagnostiqué fortuitement.

3.2. Manifestations cliniques

Dans le MM, les manifestations cliniques sont polymorphes, nous n'avons pas retrouvé de myélome asymptomatique; En raison des différents critères diagnostiques initialement utilisés, les données épidémiologiques concernant le MM indolent sont peu uniformes et donc difficilement interprétables. Cependant, les études s'accordent pour estimer l'incidence du MM indolent entre 10 et 15% des patients présentant un MM [88].

3.2.1. Manifestations générales

Une asthénie, un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même titre qu'une autre néoplasie [80]. D'après notre étude, ces manifestations générales sont présentes dans 66,2% des cas. Cette altération de l'état général était souvent le fait du retard de consultation et concernait souvent la population la plus âgée.

3.2.2. Manifestations ostéo-articulaires

a. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuses sont fréquentes (70%) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes, d'horaire mixte, non soulagées par le repos qui intéressent principalement les sites d'hématopoïèse active (os plats et longs), notamment le rachis, les côtes, le bassin, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus. Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques de palier III et retentissent sur les capacités fonctionnelles des patients [30, 53, 54, 67].

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

Tableau 33 : Fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs

Auteurs	Douleurs osseuses
Kyle [58]	68%
Bataille .R [59]	70%
Koffi .K.G [61]	66%
M. Mourtalla KA [62]	72,7%
Notre série	84,9%

Dans notre série, les douleurs osseuses sont très fréquentes (84,9%), la majeure partie des douleurs prédomine au squelette axial (48,3%), elles sont diffuses dans 40,2% des cas et périphériques dans 11,5% des cas.

Ces différentes constatations ont été également rapportées par les données de la littérature dans lesquelles la plupart des auteurs sont unanimes que le siège

principal des douleurs est rachidien en particulier le rachis lombaire [48,53,54,67,69].

Ces douleurs qui constituent le principal symptôme fonctionnel et peuvent s'expliquer dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement, sont couplées le plus souvent à l'asthénie et à la cachexie. Ces douleurs entraînent parfois une impotence fonctionnelle dont la valeur pronostique est importante [89]. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épidurite ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications [30,73,90].

b. Tuméfactions osseuses

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels : crâne, mandibules, côtes, clavicules et sternum [80].

La présence de ces tumeurs a été relevée chez 15,8% de nos patients, plus fréquentes que dans les deux séries africaines, ivoirienne Koffi .K.G [61] avec 2% et sénégalaise M. Mourtalla KA avec 9,1% [62].

c. Fractures pathologiques

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

Tableau 34 : Fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Auteurs	Fractures pathologiques
Koffi .K.G [61]	10%
Zemmal.N [175]	40%
Benyaich .I [65]	13%
M. Mourtalla KA [62]	10%
A. Bouatay [53]	7,4%
Notre série	12,9%

Les fractures pathologiques compliquent le MM dans un tiers des cas [73,91]. Selon Melton et al. le taux de fractures était neuf fois supérieur à celui attendu dans la population générale. Le squelette périphérique est rarement touché (seulement 22% de l'ensemble des fractures) [92].

Le site de fracture spontanée le plus fréquent est le rachis dorsolombaire (55 à 70 % des cas) [30] alors que selon Melton Lj, le col du fémur représente le site préférentiel de ces fractures, ces dernières peuvent être spontanées ou secondaires à un traumatisme de faible énergie [92].

Des facteurs de risque ont été retrouvés notamment :

- Les antécédents fracturaires
- Le stade III de la maladie
- L'hypercalcémie
- La prise de corticostéroïdes
- La chimiothérapie [92]

Dans notre série, les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 12,9% des cas.

3.2.3. Manifestations hématologiques

a. Syndrome anémique

L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM [53]. Elle est présente chez 75% des cas au diagnostic [67,93], marquée surtout par la pâleur cutanéomuqueuse, le plus souvent normochrome normocytaire arégénérative. Les causes en sont multiples, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas–ligand et tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. Donc, elle est le symbole d'une évolution de la maladie [67,76,93].

En cote d'Ivoire, l'anémie clinique est observée dans 18% des cas [61], à Dakar elle est notée dans 22,5% des cas [62], à Rabat elle est retrouvée dans 50% des cas [79], tandis que dans notre série, elle a été objectivée chez 33,8% représenté essentiellement par l'asthénie (93,6%), la pâleur cutanéomuqueuse (70,2%), les palpitations (25,5%), la dyspnée (23,4%) et les céphalées (21,2%) ce qui rejoint les données de la littérature.

b. Syndrome hémorragique

Les troubles de l'hémostase n'ont de traduction clinique que tardive et inconstante dans 15% des cas [77]. Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Il s'agit rarement d'hémorragies digestives [94].

Il peut résulter de plusieurs phénomènes [30]:

- La thrombopénie : c'est la première cause par ordre de fréquence, elle est d'origine centrale secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement [95].
- La thrombopathie : il s'agit d'un déficit qualitatif des plaquettes liées à l'action antiglycoprotéine IIIa plaquettaire de l'immunoglobuline monoclonale.
- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII (maladie de Willebrand acquise).
- Enfin, le syndrome hémorragique peut entrer dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité, d'une amylose avec fragilité capillaire par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans la paroi vasculaire [77].

Le syndrome hémorragique a été constaté chez 12,6% de nos patients sous forme d'épistaxis (69,2%), de purpura (30,7%), d'hémorragie digestive (23%) et des gingivorragies (23%).

c. Syndrome ganglionnaire

L'hypertrophie hépato-splénoganglionnaire est beaucoup plus rare que le syndrome anémique. Elle est due à l'infiltration de ces tissus par les plasmocytes tumoraux [77].

Le tableau suivant mentionne la fréquence du syndrome hépato-splénoganglionnaire selon les auteurs :

Tableau 35 : Fréquence du syndrome hépato–splénoganglionnaire selon les auteurs

Auteurs	Hépatomégalie	Splénomégalie	Adénopathie
Kyle [58]	21%	5%	4%
Ben abdeladhim [63]	8%	5%	6%
Koffi .K.G [61]	–	8%	–
M. Mourtalla KA [62]	4,5%	4,5%	–
Benyaich .I [65]	4%	2%	2%
Notre série	1,9%	1,9%	9,7%

La rareté de ces symptômes a été également rapportée par certains auteurs qui affirment qu'il n'y a pas d'organomégalie et que la splénomégalie est un symptôme rare au moment du diagnostic [96,97,98]. De même, dans notre étude le syndrome ganglionnaire a été noté chez 10,6% des patients, mais l'hépatomégalie n'était pas en rapport avec le myélome.

3.2.4. Complications

a. Complications rénales

L'insuffisance rénale est une complication évolutive majeure du MM, présente dans environ 20% des cas au diagnostic et survenant chez 50% des patients au cours de l'évolution. Elle est le plus souvent réversible mais 5 à 10% des patients vont nécessiter la dialyse. L'insuffisance rénale est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevées. [67,100,101] Dans notre étude, l'insuffisance rénale a été retrouvée chez 52,2% des patients. Le recours à l'hémodialyse est requis dans plus d'un quart des insuffisants rénaux (26,7%). Ces résultats sont encore plus élevés qu'aux résultats trouvés dans deux grandes séries (22% et 31%) [82,102].

Il existe deux types d'atteinte rénale :

1) Atteinte tubulaire

La tubulopathie myélomateuse est la plus fréquente (63 à 87%) [73,101] des atteintes rénales. Elle est directement liée à la présence de CLL dans les urines. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë de profil tubulo-interstitiel (sans albuminurie significative).

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

L'insuffisance rénale aiguë, souvent rapidement progressive, résulte à la fois de l'obstruction des tubules par les cylindres mais aussi de la toxicité directe des CLL sur les cellules tubulaires conduisant à l'apparition de lésions fibreuses interstitielles.

La précipitation des CLL est favorisée par de nombreux facteurs :

- Quantité de CLL filtrées ;
- Faible débit urinaire (déshydratation, hypercalcémie, infections, médicaments néphrotoxiques...) ;
- PH urinaire acide ;
- Structure moléculaire de la chaîne légère (essentiellement région hypervariable).

2) Atteinte glomérulaire

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

➤ Dépôts organisés :

- o amylose AL (principalement liée à des dépôts de CLL lambda).
- o glomérulonéphrites à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobuline monoclonale ou glomerulonephritis with organized microtubular monoclonal immunoglobuline deposits (GOMMID) caractérisées par des dépôts d'immunoglobulines entières avec un aspect de glomérulonéphrite membranoproliférative .

➤ Dépôts non organisés :

- o maladie de Randall ou light chain deposition disease (LCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts non amyloïdes de CLL. Contrairement à l'amylose, l'isotype kappa prédomine. Il s'y associe une atteinte tubulaire caractéristique.
- o maladie par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobuline (HCDD) : caractérisée par une glomérulosclérose nodulaire liée à des dépôts de chaînes lourdes tronquées.

En cas de tubulopathie myélomateuse typique, la ponction biopsie rénale (PBR) n'est pas nécessaire. Elle doit en revanche être discutée s'il existe une albuminurie

supérieure à 500mg/24 h, un rapport albuminurie–créatininurie supérieur à 50mg/mmol ou un pourcentage d’albumine supérieur à 30% à l’EPU [99].

Le tableau suivant compare notre étude avec les données de la littérature :

Tableau 36 : Fréquence de l’insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Pourcentage de l’IR
Bataille [59]	31%
Kyle [58]	54%
Blade [82]	55%
Koffi .K.G [61]	17%
M. Mourtalla KA [62]	27%
Benyaich .I [65]	58,1%
Hippe E [102]	31%
A. Bouatay [53]	19%
Notre série	52,2%

Les complications rénales au cours de notre étude sont le plus souvent dues à une néphropathie tubulo–interstitielle liée à des dépôts de chaînes légères. Elles sont le plus souvent dues aussi aux conséquences de la chimiothérapie aggravée par l’hyperuricémie et l’hypercalcémie.

L’atteinte rénale a été rapportée par d’autres auteurs [103,104,105] qui objectivent une prédominance des tubulopathies myélomateuses à l’origine le plus souvent d’une insuffisance rénale aigue sévère et que cette tubulopathie myélomateuse peut s’associer à une atteinte glomérulaire qui est la manifestation des myélomes à forte masse tumorale [104]. Certains auteurs révèlent des cas de

rein myélomateux muet cliniquement et qui donne lieu à un syndrome biologique et à des lésions anatomiques caractéristiques [105].

b. Complications neurologiques

Selon Walsh [32], la fréquence des complications neurologiques au cours de la maladie de Kahler a été estimée à 39%. A Dakar, elles sont notées chez 36,4% des cas. Ces résultats ont été prouvés dans notre série où nous avons constatées des manifestations neurologiques chez 31,7% des cas. Ceci est dû au fait que les malades peuvent être vus directement en neurologie ou en rhumatologie.

En effet, le MM peut s'accompagner de différents signes neurologiques notamment :

1) Les compressions médullaires

Les compressions médullaires représentent la principale cause des atteintes neurologiques, liées à une fracture vertébrale mais aussi à une épидурite tumorale ou un plasmocytome, dont le niveau de compression est le plus souvent dorsal associées à des paraplégies le plus souvent flasques et rarement spasmodiques [73,106]. 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). L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie) [73].

Elles surviennent dans le MM avec des fréquences variables selon les auteurs :

Tableau 37 : Fréquence des compressions médullaires selon les auteurs

Auteurs	Compressions médullaires
Bataille [59]	10-15%
Silvastrec [69]	6-20%
Bisagni [69]	32%
Notre série	22,3%

2) Les neuropathies périphériques

Les atteintes périphériques peuvent être provoquées par des dépôts myéliniques d'immunoglobulines [107], une infiltration cellulaire, une fibrose de l'endonèvre, ou bien encore par une atteinte amyloïde associée à une maladie myélomateuse [108]. Il s'agit essentiellement de neuropathies périphériques distales sensitivomotrices qui sont rares [80]. Dans l'évolution de la maladie, les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes, liées aux différents traitements spécifiques utilisés, 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 [30,73]. Leur fréquence est variable selon le type de myélome, dans le MM ostéolytique, elles sont notées dans 5% des cas, dans le MM ostéocondensant dans 30% à 50% des cas et au cours du plasmocytome solitaire dans 20% des cas [90].

Au cours de MM ostéolytique, il s'agit soit de polyneuropathies distales sensibles pures dans le myélome à IgG soit de polyradiculonévrites chroniques à prédominance motrice dans le myélome à IgA [90] soit de polyneuropathies symétriques à prédominance sensitive dans le MM à IgK [109].

3) Les manifestations neurologiques centrales

Il peut s'agir d'un syndrome confusionnel, de troubles de la vigilance, de troubles de l'équilibre [110] ou d'atteinte des nerfs crâniens [32]. Elles sont rarement rencontrées, secondaires essentiellement à une infiltration méningée par les plasmocytes et exceptionnellement à une localisation cérébrale parenchymateuse [83]. Les paralysies oculomotrices et l'exophtalmie peuvent être présentes [80].

Dans notre série, nous avons relevé des compressions médullaires dans 22,3% des cas, des neuropathies périphériques dans 11,5% des cas et d'atteinte centrale dans 2,1% des cas.

c. Hypercalcémie

Au cours du MM une hypercalcémie est présente lors du diagnostic chez 20 à 25% des patients et survient chez un tiers d'entre eux lors de l'évolution de cette affection [9,85]. Elle n'est pas un critère de mauvais pronostic en soit car seulement de très rares patients ont un pronostic vital réellement mis en jeu par cette complication [73]. Plusieurs mécanismes en expliquent la survenue. Le principal est l'hyperostéoclastose induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1 α , DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participent aussi à la survenue d'une hypercalcémie [73].

Elle est le plus souvent latente cliniquement mais parfois elle peut être à l'origine de signes évocateurs [80,85] :

- Signes généraux : déshydratation.
- Signes digestifs : douleurs abdominales, constipation, anorexie et vomissement.

- Signes neurologiques et psychiques : troubles confusionnels, obnubilation voire coma.
- Syndrome polyuro-polydipsique.
- Troubles du rythme et de conduction cardiaque.
- Insuffisance rénale.

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

Tableau 38 : Fréquence de l'hypercalcémie selon les auteurs

Auteurs	Hypercalcémie
Bauduer.F [78]	33%
Harousseau [132]	25%
Bataille.R [59]	27%
Kyle [58]	30%
M. Mourtalla KA [62]	50%
Benyaich .I [65]	46,6%
A. Bouatay [53]	26%
Notre série	59,4%

Dans notre étude, l'hypercalcémie biologique a été retrouvée chez 59,4% des cas et manifestée cliniquement chez 9,8% de nos patients, cela peut être expliqué par le retard de diagnostic.

d. Complications infectieuses

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses. La présence de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse entraîne l'inhibition des fonctions

immunitaires normales, comme la production normale d'anticorps (reflétée par l'hypogammaglobulinémie), l'inhibition des fonctions T, ou l'activation aberrante de la fonction monocyte\ macrophage.

Certaines données suggèrent que les macrophages activés sécrèteraient un facteur capable d'activer les cellules myélomateuses, mais aussi d'inhiber la production d'immunoglobulines normales et les fonctions T normales.

Les patients atteints de myélome sont particulièrement susceptibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à germes encapsulés comme le pneumocoque. Cependant, du fait des fréquentes neutropénies (liées au myélome ou aux traitements) et des cathéters implantables, tout type d'infections peut être observé dans le myélome, incluant les bactéries et les champignons [111].

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires. Les infections sont surtout bactériennes, voire virales (HSV, VZV), rarement parasitaires (*Pneumocystis jiroveci*) en dehors des traitements ; ces infections pouvant être septicémiques. Tous les germes peuvent être en cause, avec prédominance d'infections à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (à la phase initiale), *Staphylococcus aureus* et les bacilles Gram négatifs (dans les épisodes plus tardifs) [30,67,73,80].

Selon Kyle [58], elles sont présentes dans 15% des cas. De même Bataille [59], Koffi K.G [61] et M. Mourtalla KA [62] rapportaient respectivement 15, 17 et 22,7% des cas d'infections. Selon Koffi K.G [61], les complications infectieuses étaient dominées par une tuberculose pulmonaire qui représente 67% des complications infectieuses.

Dans notre série, les infections étaient assez fréquentes (37,5%). Les infections urinaires viennent en première position avec 59% des cas, suivies par les infections pulmonaires avec 48,7% des cas et les infections digestives avec 10,2% des cas. Dans 9,4% des cas, ces infections étaient récidivantes (plus qu'une fois).

Les infections demeurent la première cause de décès chez les patients atteints de myélome, en cause dans 20 à 50 % des cas. Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques ou par les corticoïdes, même en l'absence de neutropénie.

Les vaccinations anti-pneumococcique et anti-Haemophilus peuvent être recommandées car elles diminuent significativement l'incidence des événements infectieux. Dans les cas d'hypogammaglobulinémie profonde, certains recommandent une antibioprophylaxie par oracilline orale. De plus, une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes peut être recommandée chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie, après un premier épisode infectieux.

e. Syndrome d'hyperviscosité

Il se rencontre rarement dans le MM (2%) [112], ce qui s'explique par le fait que l'IgG (monomérique) et l'IgA (dimérique) ont un poids moléculaire plus faible que l'IgM (pentamérique). Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique (IgA ou IgG) est très élevé. Ses signes cliniques sont neurosensoriels (troubles visuels ou auditifs), neuropsychiques (céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis). En cas de suspicion clinique, le diagnostic est facilement confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil, retrouvant des lésions telles que dilatations veineuses, hémorragie rétinienne, micro anévrysmes, exsudats et œdème papillaire. Un traitement par

plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome [30,73,80].

Dans notre série, il est retrouvé chez 5,8% des cas. Ce dernier est représenté par des signes neurosensoriels (87,5% des cas), signes neuropsychiques (87,5% des cas) et des signes hémorragiques (50% des cas).

f. Complications thromboemboliques

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique au cours du MM varie selon les études de 0 à 58% [113]. Ces variations d'incidence sont liées à la très grande hétérogénéité méthodologique des différentes études. Dans notre étude, les manifestations thromboemboliques ont été présentes dans 7,2% des cas représentées presque équitablement par des TVP, EP et AVC.

Le risque thromboembolique est élevé chez les patients atteints de MM et ce pour plusieurs raisons dont la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques, l'âge souvent élevé des patients, l'utilisation de facteur de croissance érythropoïétiques, une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques, voire la présence d'un syndrome néphrotique chez certains patients. Une cause majeure de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle dans le myélome reste l'utilisation de chimiothérapie telle que les anthracyclines, la dexaméthasone à hautes doses, le thalidomide et le lénalidomide. Une prévention du risque thromboembolique par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire, selon le risque estimé de thrombose, est nécessaire en cas d'utilisation de ces agents thérapeutiques [30,73].

g. Amylose

L'amylose est fréquente en particulier au cours des MM à IgD et à chaînes légères. Elle est constituée de la partie variable de la chaîne légère de l'Ig monoclonale [1,114]. L'amylose se rencontre dans 5–10% des cas [1,67,70,115]. Les dépôts amyloïdes peuvent apparaître dans les tumeurs plasmocytaires ou hors de foyers tumoraux. Elle peut entraîner des lésions rénales isolées ou être diffuse, touchant la peau, le cœur, le tube digestif, la langue, les muscles, les articulations et le système nerveux [1,80].

Les manifestations sont polymorphes et varient selon la localisation des dépôts :

1) *L'amylose rénale* : l'atteinte rénale est la plus fréquente et la plus sévère de toutes les amyloses, elle s'observe dans 50%. Autrement, l'amylose présente 10–30% des atteintes rénales au cours du MM [116]. Elle se manifeste par un syndrome néphrotique et se caractérise par son évolution rapide vers l'insuffisance rénale chronique [117].

La biopsie rénale à la recherche du rein myélomateux ou l'amylose est indiquée dans 3 cas :

- Insuffisance rénale aiguë avec EPP normale (c'est le cas du MM à chaînes légères où la recherche de la protéinurie de Bence Jones est indispensable).
- Albuminurie massive supérieure à 1g/l évoquant une atteinte glomérulaire, après réalisation d'une biopsie rectale ou gingivale (visant à rechercher une amylose AL) négative.
- Insuffisance rénale prolongée dans le cadre d'une probable tubulopathie myélomateuse dont on veut apprécier la réversibilité potentielle [104].

2) *L'amylose digestive* : l'amylose atteint surtout le tube digestif et la langue [80], rarement le foie et la rate [94]. Son diagnostic se base essentiellement sur la biopsie rectale et gingivale. La biopsie des organes pleins est déconseillée vu le risque majeur de saignement [94].

3) *L'amylose cardiaque* : l'atteinte cardiaque dans l'amylose AL est évaluée entre 60 et 80% des cas. Elle peut être inaugurale au cours du MM. Le tableau clinique le plus fréquent est une insuffisance cardiaque gauche puis globale [118]. A un stade avancé elle réalise une cardiomyopathie restrictive.

L'échocardo-doppler, devant l'association très évocatrice d'une hypertrophie pariétale sans dilatation ventriculaire et d'une altération de la fonction systolique du ventricule gauche témoigne du caractère diffus de l'infiltration myocardique, et reste l'examen de référence qui révèle le diagnostic dans 81% des cas [119].

4) *L'amylose ostéoarticulaire* : La localisation ostéoarticulaire de l'amylose est rare [120]. L'atteinte articulaire est liée à l'accumulation des dépôts de fibrilles amyloïdes au niveau de la membrane synoviale, des tendons, des ligaments, des capsules ou des cartilages articulaires [10,115]. Elle se manifeste par trois tableaux essentiels qui peuvent être intriqués : un syndrome du canal carpien, une atteinte prédominante des épaules ou une atteinte polyarticulaire périphérique [120,121]. L'atteinte osseuse est liée à l'infiltration de la moelle osseuse. Elle se manifeste surtout par les fractures pathologiques [122]. L'examen du liquide articulaire après coloration par le rouge Congo peut montrer de l'amylose dans les débris synoviaux [12,18,115]. Son analyse immunoélectrophorétique peut également permettre le diagnostic d'amylose [9,11,115]. Une biopsie synoviale n'est pas indispensable lorsque le tableau clinique et biologique est typique [11,115]. Les signes radiologiques, quand ils existent, consistent en des érosions épiphysaires bordées

d'un liseré d'ostéocondensation sans pincement articulaire, ou en géodes juxta-articulaires au voisinage des zones d'insertion capsuloligamentaire [2,115]. Un épaissement ou des masses des parties molles péri-articulaires peuvent être observés [3,19]. L'amylose peut être également à l'origine de lésions lacunaires ressemblant à celles du MM, ou encore de lésions volumineuses et soufflantes [19,115].

L'amylose ganglionnaire au cours du MM est rare [120].

Dans notre étude aucuns cas d'amylose n'a été confirmé, par contre S. Elherrar [70] rapporte 13% d'association MM et amylose AL.

h. Autres manifestations

Les manifestations du MM sont essentiellement à expression osseuse. Cependant, des localisations viscérales atypiques ont été rapportées.

- Les manifestations pleuro-pulmonaires :

On distingue deux types d'atteintes pleuro-pulmonaires :

1) Les atteintes d'origine myélomateuse

Les atteintes thoraciques qui ont été décrites sont diverses, pouvant toucher la paroi (lésions costales, plasmocytome) et le médiastin [123]. Les atteintes parenchymateuses sont exceptionnelles. Il s'agit des pneumopathies myélomateuses vraies qui consistent en des infiltrations plasmocytaires du poumon.

L'épanchement pleural d'origine plasmocytaire (infiltration de la plèvre) survient dans seulement 0,8% des myélomes [123]. L'association d'une atteinte spécifique pleurale et péricardite au cours du MM est rare [124].

2) Les atteintes liées aux complications du myélome multiple

Il s'agit surtout d'infections pulmonaires d'allure banale, mais récidivantes. La survenue d'un épanchement pleural au cours de MM est rare : en effet sa fréquence est estimée à 6% [125]. L'insuffisance cardiaque par infiltration myocardique amyloïde en est l'étiologie la plus fréquente. Il faut également évoquer les processus infectieux et en particulier la tuberculose [123]. Les embolies pulmonaires ne sont pas rares, elles sont liées à l'alitement et à la grande fréquence des thromboses vasculaires dues à l'activité anti-protéine C de l'immunoglobuline monoclonale [126].

▪ Les manifestations cardiaques :

Les atteintes cardiaques rapportées au cours du MM consistent en :

- Les atteintes sévères de la fonction diastolique du cœur avec cardiomyopathie restrictive responsable d'insuffisance cardiaque en rapport avec l'amylose cardiaque.
- Les troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire.
- L'infarctus du myocarde est lié à l'athérosclérose et l'hypercholestérolémie secondaire à l'activité anti-lipoprotéine de l'immunoglobuline monoclonale lorsqu'elle existe [126].
- L'insuffisance cardiaque en rapport avec le dépôt des chaînes légères (non amyloïdes) responsable de l'altération de la fonction diastolique, celle-ci peut être un signe révélateur de MM.
- L'insuffisance cardiaque à haut débit liée à des fistules artério-veineuses au niveau des masses tumorales [119].

- Les autres localisations :

Les localisations extra-médullaires et extra-osseuses du myélome multiple sont rares (4,1%) et surviennent principalement au cours de l'évolution de la maladie [127]. Elles peuvent concerner le foie, la rate et les ganglions mais exceptionnellement la thyroïde. L'envahissement de la thyroïde par les plasmocytes malins peut survenir au cours d'un MM ou de façon isolée en véritable plasmocytome extra médullaire (PEM). L'immunomarquage permet de distinguer le PEM dont l'infiltrat plasmocytaire est monoclonal du granulome plasmocytaire polyclonal [129].

L'atteinte orbitaire est peu fréquemment décrite dans le myélome. Elle se manifeste par une exophtalmie, des céphalées fronto-orbitaires, une infiltration des tissus périoculaires et des paralysies des nerfs crâniens surtout le III et le VI. Le diagnostic repose sur la TDM et L'IRM cérébrale [125].

L'atteinte cutanée est très rare, elles surviennent le plus souvent par extension à partir d'une lésion osseuse sous jacente [130]. Elle est représentée par une dermatose bulleuse liée à l'activité anti-membrane basale épidermique de l'immunoglobuline monoclonale ou par des colorations jaunes de la peau en rapport avec l'immunoglobuline anti-riboflavine [126].

Dans notre étude on rapporte 3 cas de localisations particulières du MM, une localisée en intra-orbitaire manifestée par une exophtalmie qui a bien régressé sous chimiothérapie, une autre au niveau du cuir chevelu dont l'IRM a objectivé une masse cérébroméningée très vascularisée et une dernière au niveau fronto-pariétal [131].

4. Aspects biologiques

4.1. Vitesse de sédimentation

La VS est accélérée dans la majorité des cas de MM, supérieure à 20mm à la première heure et souvent supérieure à 100 mm [1,5]. Une VS>120mm en dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire est très évocatrice de MM [74,132]. Notons que si ce paramètre est normal dans un contexte de MM (10% des cas), il faut penser à un MM à chaînes légères ou à un MM non sécrétant. En effet, l'accélération de la VS reflète un déséquilibre protidique (hyperprotidémie) [133]. La mesure répétée de la vitesse de sédimentation dans le suivi des patients n'a pas de réel intérêt. Il s'agit d'un examen non spécifique, modifié en présence d'un syndrome inflammatoire ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale importante, et influencé par l'anémie [1].

Dans notre étude, la VS à la 1^{ère} heure était > 50mm dans 85,4% et > 100mm dans 43% des cas.

Tableau 39 : Etude comparative de la VS par rapport aux différentes séries

Auteurs	VS à la 1 ^{ère} heure		Total des cas
	Valeur en mm	Pourcentage %	
Kyle [31]	10-50	23,9%	841
	50-100	38%	
	>100	38%	
Benabdeladhim [94]	9-50	13%	113
	51-100	17%	
	101-150	49%	
	>150	21%	
Serre et Ryck wfart	10-50	73%	56
	50-100	-	
	>100	17%	
Mrabet .R [79]	<100	37%	852
	>100	63%	
A. Bouatay [53]	<100	22,3%	54
	>100	77,7%	
Notre série	10-50	13,9%	139
	50-100	42,3%	
	100-150	37,2%	
	>150	5,8%	

4.2. Anémie

L'anémie est un facteur d'activité du MM, faisant partie des critères Calcemia, Renal disease, Anemia, Bone disease (CRAB). 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 étiopathogénie est multifactorielle : infiltration médullaire par les cellules plasmocytaires, suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, hémodilution liée à l'hyperprotidémie, chimiothérapie myélo-ablative, amylose, carence en fer et en vitamines, diminution de la sécrétion d'érythropoïétine en cas d'insuffisance rénale [93]. L'AHAI 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 [72,134]. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopenie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale et aggravée par les chimiothérapies reçues [96].

La fréquence du syndrome anémique biologique et le degré de sa sévérité différent d'une étude à une autre : 88,3% pour Benabdeladhim [94], 58% pour R. Bataille [59], 62% pour Kyle [58] et 91% pour M. Mourtalla KA [62]. Tandis que la fréquence de l'anémie sévère est estimée à 25% pour Koffi K.G [61]. Dans l'étude tunisienne (A. Bouatay [53]), l'anémie ($Hb < 12g/dl$) est présente dans 87% des cas et elle est sévère ($Hb < 8,5g/dl$) dans un tiers des cas.

Tableau 40 : Etude comparative de l'anémie par rapport aux différentes séries

Auteurs	Hémoqlobine		Nombre des cas
	Valeur en g/dl	Pourcentage %	
Bataille.R [59]	Hb < 8,5	19,7%	233
	Hb > 8,5	80,3%	
	Normal	42%	
Benabdeladhim [94]	Hb < 8,5	51%	111
	8,5 < Hb < 10,5	21,5%	
	Hb > 10,5	15,8%	
	Normal	11,7%	
Kyle [58]	Hb < 8,5	8%	869
	8,5 < Hb < 10,5	54%	
	Normal	36%	
Mrabet .R [79]	Hb < 8	40%	852
	Hb > 8	26%	
Benyaich .I [65]	Hb < 8,5	36,2%	98
	8,5 < Hb < 10,5	37,1%	
	Hb > 10,5	17,5%	
	Normal	8,2%	
A. Bouatay [53]	Hb < 8,5	33,3%	54
	8,5 < Hb < 12	53,7%	
	Normal	13%	
Notre série	Hb < 8,5	43,5%	139
	8,5 < Hb < 10,5	24,6%	
	Hb > 10,5	31,9%	

Dans notre série, la fréquence de l'anémie est estimée à 68,1%. Cette anémie est normochrome normocytaire dans 65,6% des cas d'anémie. Elle est sévère dans 43,5% des cas.

4.3. Leucopénie

La leucopénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [134]. La leucopénie aux dépens des polynucléaires neutrophiles (par envahissement médullaire) exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8,5% à 25% [53,94].

Tableau 41 : Fréquence de la leucopénie selon les auteurs

Auteurs	Leucopénie
Kyle [58]	16%
Bataille.R [59]	15%
Benyaich .I [65]	9,6%
M. Mourtalla KA [62]	4,5%
A. Bouatay [53]	14,8%
Notre série	11,8%

L'hyperleucocytose aux dépens des PNN (en rapport avec l'infection) n'est pas rare : 16,5% selon Benabdeladhim [94], 22,7% chez M. Mourtalla KA [62] et 9,5% selon Kyle [58]. Dans trois quarts des cas la leucocytose est normale. La plasmocytose est absente à l'hémogramme initial dans tous les cas [94]. Nos résultats corroborent ces données, la leucopénie par envahissement médullaire a été retrouvée dans 11,8% de nos patients, alors que l'hyperleucocytose a été

mentionnée dans 21,6% et dans les deux tiers des cas 66,7% la leucocytose était normale.

4.4. Thrombopénie

Le chiffre des plaquettes est souvent normal. La thrombopénie est comme la leucopénie rare et de mauvais pronostic, reflétant une importante masse tumorale. Elle est observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [134]. 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 [94]. La thrombocytose est un phénomène exceptionnel [35,94].

Dans notre série, 72,4% des cas ont un taux de plaquettes normal. Dans 19,4%, le taux de plaquettes est inférieur à $150000/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic et dans 8,2% des cas il est supérieur à $400000/\text{mm}^3$.

Le tableau suivant montre la fréquence de thrombopénie selon les auteurs.

Tableau 42 : Fréquence de thrombopénie selon les auteurs

Auteurs	Thrombopénie
Kyle [58]	13%
Benabdeladhim [94]	37,5%
Benyaich .I [65]	24,4%
A. Bouatay [53]	33,3%
Notre série	19,4%

4.5. Bilan phosphocalcique

Le dosage de la calcémie fait partie des examens systématiques dans le bilan initial et la surveillance du MM [94]. Une hypercalcémie $>110\text{mg/l}$ est retrouvée dans 20–25% des cas et survient chez un tiers entre d'eux lors de l'évolution [9,73,85]. Elle est due à l'hypermétabolisme ostéoclastique. Le taux de la calcémie est variable, il peut atteindre des chiffres très importants, $> 150\text{mg/l}$, responsable alors de signes de déshydratation, de troubles neurologiques, cardiaques et rénaux [85]. De ce fait, elle est considérée parmi les causes essentielles de l'insuffisance rénale au cours du MM [30,73,129].

Dans notre étude, l'hypercalcémie est notée dans 59,4% (12,3% maligne et 47,1% modérée). Plus de 58,5% des patients hypercalcémiques ont eu une insuffisance rénale. Par contre, l'étude tunisienne trouvait 26% des cas d'hypercalcémie. Cela peut être expliqué par le retard de diagnostic [53].

Les signes électriques d'hypercalcémie sont dominées par les troubles de rythme dans 41,7% des cas, les troubles de repolarisation dans 41,7% des cas et l'hypertrophie des cavités dans 25% des cas. Dans plus de la moitié des cas 54,5% l'ECG était normal.

Tableau 43 : Variations de la calcémie au cours du MM

Auteurs	Calcémie mg/l	Pourcentage %	Total des cas
Kyle [58]	< 80	1%	841
	80-101	69%	
	102-150	28%	
	> 150	2%	
Bataille.R [59]	< 80	112%	154
	80-105	57,8%	
	105-120	27%	
	> 120	13%	
Benyaich .I [65]	< 105	53,3%	90
	105-120	23,3%	
	> 120	23,3%	
Notre série	< 80	1,5%	139
	80-105	39,1%	
	105-120	37,7%	
	> 120	21,7%	

L'hyperphosphorémie n'est pas un signe biologique classique du myélome multiple en l'absence d'atteinte rénale. Une vingtaine de cas sont rapportés dans la littérature. Il s'agit le plus souvent de myélome à IgG. Deux hypothèses ont été formulées pour expliquer ces fausses hyperphosphorémies : soit une liaison d'ions phosphates à la protéine myélomateuse, soit une interférence physico-chimique de l'immunoglobuline monoclonale avec la technique de dosage du phosphore [135,136].

Dans notre étude, la phosphorémie n'a été quantifiée que chez 37 patients, objectivant une hyperphosphorémie 32,4% des cas, alors qu'une hypophosphorémie a été notée chez 8,1% des patients.

4.6. Fonction rénale et uricémie

La prévalence de l'atteinte rénale au cours de l'évolution du myélome est de 30–50% selon les séries [67,73,100,101]. L'insuffisance rénale est multifactorielle, la néphropathie due à des cylindres de chaînes légères (rein myélomateux) et l'hypercalcémie étant les facteurs les plus importants, retrouvés dans plus de 90 % des cas. Les autres causes incluent l'amylose, l'infiltration rénale maligne, l'hyperuricémie, les épisodes infectieux et de déshydratation, et l'utilisation de médicaments néphrotoxiques. Le type de l'immunoglobuline monoclonale intervient également puisque, dans une série 24% des patients avec un MM à IgG avaient une insuffisance rénale alors qu'ils étaient 31% des MM à IgA, 52% des MM à chaîne légère isolée et 100 % des MM IgD [67,102]. Les patients avec insuffisance rénale ont plus fréquemment une masse tumorale importante [82].

L'insuffisance rénale est une complication retrouvée avec une fréquence de 52,2% dans notre étude. 80% des insuffisants rénaux avaient une hypercalcémie et 43,3% ont hyperuricémie. Le recours à l'hémodialyse est requis dans plus d'un quart des cas (26,7%). Contrairement à la littérature, 50% des patients avec un MM à IgG avaient une insuffisance rénale et la même fréquence chez les patients avec MM à IgA, alors qu'ils étaient 64,3% des MM à chaîne légère isolée et 100 % des MM IgD (soit un seul cas).

Tableau 44 : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Pourcentage
Blade [82]	22%
Bataille.R [59]	33,8%
Kyle [58]	54%
Koffi K.G [61]	17%
M. Mourtalla KA [62]	27%
Hippe E [102]	31%
A. Bouatay [53]	19%
Notre série	52,2%

Tableau 45 : Variation des paramètres évaluant la fonction rénale selon les auteurs

Auteurs	Urée		Créatinine		Acide urique	
	g/l	%	mg/l	%	mg/l	%
Bataille.R [59]	< 0,4	44,5%	< 20	63,5%	< 70	62%
	> 0,4	55,5%	> 20	36,5%	> 70	38%
Kyle [58]	-		< 20	67%	< 80	61%
			> 20	33%	> 80	39%
Benyaich .I [65]	< 0,4	42,8%	< 20	63,3%	< 50	39%
	> 0,4	57,2%	> 20	36,7%	> 50	61%
A. Bouatay [53]	-		< 20	81%	-	
			> 20	19%		
Notre série	≤ 0,4	55,6%	< 20	69,1%	< 58	37%
	> 0,4	44,4%	≥ 20	30,9%	> 58	63%

L'IR par tubulopathie myélomateuse est une complication fréquente et de mauvais pronostic. Plusieurs progrès récents permettent d'espérer une meilleure prise en charge des patients :

- Le dosage des CLL permet de suivre l'efficacité du traitement ;
- Les nouveaux traitements et notamment le bortézomib permettent d'obtenir une action rapide sur la quantité des CLL produites par le clone tumoral avec une bonne tolérance ;
- Des nouvelles membranes de dialyse à haute perméabilité permettent d'envisager une épuration extrarénale rapide et performante des CLL.

Kyle [58] rapporte qu'il existe une haute corrélation entre l'élévation de l'acide urique et l'insuffisance rénale. Ainsi 76,5% des patients qui ont une hyperuricémie présentent une insuffisance rénale. On note que l'hyperuricémie est à la fois une cause et une conséquence de l'insuffisance rénale.

4.7. Protidémie

Le dosage des protéines sériques totales permet d'évoquer l'existence d'une gammapathie monoclonale en mettant en évidence une hyperprotidémie importante, souvent supérieure à 100 g/L, atteignant parfois 120 à 130 g/L. L'hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique circulante dans le MM. Cependant, notons qu'une protidémie normale voire basse peut être observée dans les MM à chaînes légères ou non excrétants [1,62].

Tableau 46 : Variation de la protidémie selon les auteurs au cours de MM

Auteurs	Protidémie	
	Valeur g/l	Pourcentage %
Ben abdeladhim [63]	< 60	3%
	60–75	28%
	> 75	69%
M. Mourtalla KA [62]	< 60	26,3%
	60–75	5,3%
	> 75	68,4%
A. Bouatay [53]	< 80	56,6%
	> 80	44,4%
Notre série	< 60	6,7%
	60–80	37,1%
	80–100	20,2%
	> 100	36%

4.8. Albuminémie

La présence d'une hypoalbuminémie au cours du MM est un facteur de mauvais pronostic et elle présente dans 15% des cas [4]. Dans notre étude, l'hypoalbuminémie a été retrouvée chez 77,4% des cas, résultat comparable à celui de l'étude tunisienne de A. Bouatay [53] où l'hypoalbuminémie a été trouvée chez 87% des cas.

4.9. Electrophorèse des protides sériques

C'est un examen indispensable au cours du MM qui met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) dans la zone des gammaglobulines

essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alpha2-globulines [30,67].

Cependant, le pic monoclonal est parfois absent ou discret lorsque le composant M a un poids moléculaire suffisamment faible pour franchir le filtre glomérulaire rénal. C'est le cas dans 15 à 20% des MM qui ne sécrètent que des CLL [4,6,11] Le tracé électrophorétique permet également de déterminer une éventuelle hypoalbuminémie associée (l'albuminémie est inférieure à 30 g/L dans 15 % des cas) [4] ou encore la présence d'une hypogammaglobulinémie.

L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale (taux de pic monoclonal + gammapathie monoclonale) [132].

Tableau 47 : Etude comparative de l'EPP par rapport aux différentes séries

Auteurs	Pic gamma	Pic bêta	Pic alpha 1	Pic alpha 2
A. Bouatay [53]	65,8%	19,5%	0%	14,6%
Notre série	76%	21,2%	0%	2,1%

L'EPP a montré un pic monoclonal dans 73,2% des patients. Sa migration est dans l'ordre de fréquence décroissante : 76% gamma, 21,2% Beta, et 2,8% alpha2. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Kyle et al. [137] où un pic monoclonal a été détecté chez 82% des patients et à ceux de l'étude tunisienne où un pic monoclonal a été détecté chez 75,9% des patients. L'EPP était normale dans 9,4% des cas et dans les 17,4% des cas restants, les anomalies les plus retrouvées sont un pic polyclonal et/ou hypogammaglobulinémie.

Ces résultats témoignent du manque de sensibilité de l'EPP pour la détection des gammapathies monoclonales notamment pour le MM à chaînes légères d'où l'intérêt

de compléter l'EPP par une immunoélectrophorèse et/ou une IF ce qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale [138].

4.10. Immunoélectrophorèse et immunofixation des protéines sériques

Elle précise le caractère monoclonal de la gammapathie et détermine son type immunochimique. Elle précise aussi le déficit en Ig normale associé. Le caractère monoclonal est précisé par l'existence au niveau de la paraprotéine d'un seul type de chaîne légère Kappa ou Lambda.

La paraprotéine peut être détectée chez 97 % des patients, la plus fréquemment retrouvée est un IgG (52%) puis IgA (21%), plus rarement IgD (2%), IgM ou IgE (<1%). Parfois le MM est à chaîne légère Kappa ou Lambda (16%) [4,6,11,67]. Le type de chaîne légère est κ dans 65 % des cas et λ dans 35 %. Chez 3 % des patients, aucune protéine M n'est détectée ; ces patients sont considérés comme atteints d'un myélome non sécrétant [67].

Tableau 48 : Répartition en fonction des différents isotypes

Auteurs	IgG	IgA	CL	IgD	IgE	Non excréteur
Kyle [58]	59%	23%	17%	1%	0%	–
Bataille.R [59]	51,5%	28%	20,5%	0%	0%	–
Poncet [139]	59%	33%	10%	0,7–2%	–	–
Mrabet .R [79]	59%	23%	18%	0%	0%	–
Rachid .M [66]	57%	17%	15%	–	–	–
M. A. BEKADJA [64]	57%	25%	15,7%	0%	0%	2,3%
A. Bouatay [53]	61,8%	29,4%	5,9%	0%	0%	–
S. Elherrar[70]	51,1%	17,6%	25%	0,7%	–	3,1%
Notre série	59,4%	23,3%	11,3%	0,7%	0%	5,3%

Tableau 49 : Variation des sous classe (K et L) au cours du MM

Auteurs	Kappa	Lambda
Kyle [58]	60%	30%
Bataille.R [59]	64,2%	35,8%
Koffi K.G [61]	75%	25%
Benabdeladim [63]	56,7%	43,3%
A. Bouatay [53]	52,9%	47,1%
Notre série	60,3%	39,7%

La répartition selon le type Ig permet de noter une prédominance du type IgG (59,4%), suivi d'IgA (23,3%) et des myélomes à CL (11,3%). Nous n'avons pas noté de cas de myélome à Ig E ni de myélome à IgM. Par contre on a noté 1 cas de myélome à IgD. Cette répartition de la fréquence des immunoglobulines obéit aux données de la littérature [4, 6, 11, 30, 49, 67]. Une remarque concernant les IgM, qui constituent un sujet de controverse. Certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à IgM et que l'existence d'un IgM au cours d'une gammopathie monoclonale serait tout simplement due à une maladie de Waldenström [69,89].

D'autre part, on a retrouvé des myélomes non excréant dans 5,3% des cas. Cette observation confirme les données classiques selon lesquelles les myélomes non excréant sont exceptionnels [81, 97].

Les myélomes sans immunoglobuline monoclonale décelable dans le sérum sont très rares et le caractère monoclonal de la prolifération plasmocytaire peut, dans la majorité des cas, être affirmé par le marquage de celle-ci à l'aide d'antisérums antichaînes lourdes et antichaînes légères révélant des Ig intracytoplasmiques. Ces formes non excréantes, voire parfois sécrétantes, semblent le fait de troubles plasmocytaires qualitatifs supplémentaires, avec élaboration d'une Ig de structure anormale. Les particularités cliniques sont : la vitesse de la sédimentation est souvent normale, la conservation de la fonction rénale et d'une calcémie normale et la fréquente hypogammaglobulinémie [140].

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères montre une prédominance de la chaîne légère de type Kappa soit 60,3% des cas contre 39,7% de cas de chaînes légères de type lambda comme le témoigne la plupart des auteurs [4, 6, 11, 67]. 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.

La fréquence des complications observées au cours du myélome excréant s'explique par le fait que cette forme clinique constitue la forme typique du myélome au cours de laquelle la synthèse des Ig est à l'origine le plus souvent des différents désordres biologiques et immunologiques dont la conséquence à court et à long terme est la survenue des complications [69, 98].

Bataille [81] affirme que bien que rares, les IgD sont particulières par leur gravité en rapport avec la fréquence des complications. Les IgD sont le plus souvent de type Lambda dans 70–90% des cas. La symptomatologie clinique est marquée par sa gravité. Elle est dominée par une altération de l'état général profonde et une insuffisance rénale. L'hypercalcémie, l'hyperuricémie et l'élévation de la bêta2-microglobuline sont souvent présentes [141]. De même, notre seul cas de MM à IgD corrobore ces données.

Dans tous les cas, aucune grande série ne permet de caractériser le comportement éventuel des différents types d'Ig et des chaînes légères.

4.1.1. Protéinurie de 24H et PBJ

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéine excrétée par jour. Une protéinurie significative, souvent supérieure à 1 gramme par 24 heures, peut évoquer l'existence d'un passage de CLL monoclonales dans les urines que l'on nomme protéinurie de Bence Jones (PBJ).

Cependant, la protéinurie seule n'a pas de signification. Elle doit être complétée par une analyse qualitative des protéines urinaires par électrophorèse (EPU, électrophorèse des protéines urinaires), après concentration d'un échantillon

des urines de 24 heures. Dans le diagnostic de MM à chaînes légères, la recherche de PBJ par électrophorèse est capitale car, comme nous l'avons mentionné, le pic est souvent absent sur le tracé électrophorétique des protéines sériques.

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs. L'IEP ou l'IF identifient la nature de la chaîne légère (Kappa dans environ deux tiers des cas, Lambda dans environ un tiers des cas) [4], associée ou non à un passage de l'Ig entière, et permettent également de caractériser le type d'atteinte rénale. Notons que la plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que de l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig [1].

Ces résultats ont été prouvés dans notre étude où la protéinurie de Bence Jones urinaire était positive dans 69,7% des cas dont la chaîne légère était de type kappa dans 57,6% cas et de type lambda dans 42,4% des cas. D'autre part La protéinurie de 24h était positive dans 62,5% des cas.

4.12. Dosage pondéral des Ig sériques

Le dosage pondéral des Ig par néphélométrie ou immunodiffusion radiale apprécie l'éventuelle baisse des autres classes d'Ig (observée dans 90% des cas) [4]. Le taux d'Ig physiologiques renseigne sur les risques infectieux encourus par le patient. Si le dosage immunochimique des Ig polyclonales est utilisé en routine dans le MM, notons bien que le dosage de l'Ig monoclonale par ces techniques est entaché d'erreur, surtout si la gammapathie monoclonale est importante. Quand le composant monoclonal est bien individualisé, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable [73, 76, 133].

Dans notre étude, Le dosage pondéral des immunoglobulines a été réalisé chez 63 patients (45,3%). Le dosage de l'Ig monoclonal a été élevé dans 71% des cas, bas dans 6,4% des cas et normal dans 22,6% des cas.

Dans les 4 cas où le dosage de l'Ig monoclonal était bas, l'IEP était normale dans un seul cas, et identifiait des chaînes légères kappa dans les autres 3 cas.

4.13. Dosage des CLL sériques

Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IEPP. Depuis 2001, le test Freelite™ (The Binding Site©) permet le dosage des CLL dans le sérum. Les CLL kappa (normales 3,3–19,4 mg/L) et lambda (5,7–26,3 mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RKL) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées. Des concentrations élevées des deux types de CLL avec un RKL normal peuvent être attribuées à une insuffisance rénale ou une surproduction de CLL polyclonales lors d'un état inflammatoire. Des concentrations élevées des deux types de CLL avec un RKL anormal laissent supposer une gammapathie monoclonale, associée ou non à une insuffisance rénale [1]. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

La sensibilité du test est annoncée à 2 mg/L, ce qui le rend plus sensible que l'immunofixation (50 à 300 mg/L). Les recommandations internationales positionnent le dosage sérique des CLL comme une alternative à l'analyse de la PBJ lors du dépistage des gammapathies monoclonales (MM ou autres pathologies

apparentées), de façon conjointe à l'EPS/IF [142]. Pour le suivi quantitatif des patients atteints de MM, il ne peut pas remplacer l'électrophorèse des protéines, sauf dans le cas des patients pauci ou oligo-sécrétants, ainsi que deux tiers des patients dits «non sécrétants», pour lesquels le dosage des CLL sériques s'avère un progrès remarquable [1].

Dans notre étude, Le dosage des chaînes légères libres plasmatiques et/ou urinaires a été réalisé chez 29 patients (20,9%), objectivant une élévation du RKL dans 55,2% des cas et une baisse dans 34,5% des cas.

4.14. Myélogramme

L'évaluation quantitative et qualitative de la plasmocytose médullaire représente une étape décisive de la démarche diagnostique d'un myélome multiple [143]. 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 [144]. La biopsie est indispensable lors de myélome multiple à moelle fibreuse et notamment lors de myélome multiple ostéosclérosant; dans ces situations, l'aspiration de moelle est le plus souvent insuffisante.

Une plasmocytose comprise entre 10 et 30% de la cellularité médullaire correspond à un critère mineur de diagnostic de myélome multiple, supérieure à 30% à un critère majeur selon les critères de diagnostic du SWOG mais d'autres critères ont été établis par le consensus IMWG 2003 actualisés 2010. Ces critères

distinguent le MM symptomatique, le MM asymptomatique et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) [11,180] [Annexe 2].

Différents modes d'infiltration sont reconnus en histologie: interstitiel, nodulaire et massif («packed marrow»). Les envahissements en grands foyers, et surtout massifs, ont une signification péjorative selon certains auteurs. La morphologie des plasmocytes tumoraux est très variable: les plasmocytes néoplasiques peuvent être typiques, bien différenciés, ou atypiques. La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic; elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

En immunohistochimie (sur lames histologiques), le myélome multiple est caractérisé par une population plasmocytaire monotypique, définie par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig, kappa ou lambda (fig. M). Les chaînes lourdes habituellement détectées sont IgG, IgA, plus rarement IgD ou IgE et exceptionnellement IgM. Les antigènes associés à la différenciation plasmocytaire comme le CD138 (syndecan-1) sont exprimés par la majorité des cellules myélomateuses. Les plasmocytes tumoraux peuvent être positifs pour d'autres marqueurs: CD79a, CD20 (rarement), CD45, CD56, CD10, Bcl-2, cycline-D1. Des dépôts d'amyloïde peuvent être occasionnellement observés sur la biopsie [145].

Tableau 50 : Etude comparative du médullogramme par rapport aux différentes séries

Auteurs	Infiltration médullaire			
	< 10%	[10–30%]	[30–60%]	> 60%
H. Makni [146]	0%	55%	30%	15%
Boukhiri [84]	17%	26%	< 49%	
Koffi K.G [61]	8%	50%	42%	
A. Bouatay [53]	24%	26%	50%	
Notre série	13,4%	29,3%	36%	21,3%

La répartition selon la plasmocytose médullaire montre que dans la plupart des cas, la plasmocytose médullaire était révélatrice du MM car 86,6% des patients avaient une plasmocytose médullaire supérieure à 10%. Les mêmes résultats ont été rapportés par la littérature (96%) [67] et par l'étude tunisienne, ainsi, l'infiltration médullaire a été observée chez 76% des patients.

La morphologie des plasmocytes myélomateux est très variable. Elle peut être proche de la forme non tumorale ou, au contraire, s'en distinguer très nettement. De nombreuses anomalies peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic. La présence d'anomalies morphologiques, de plasmocytes dystrophiques ou de formes immatures constitue aussi un élément important pour le diagnostic [53]. Dans notre étude, le myélogramme a objectivé des cellules dystrophiques, avec des pourcentages et stades de maturation variables, dans 43,6% des cas.

La BOM a été réalisée chez 6 patients dont la ponction sternale a été non faite ou revenue blanche ou non concluante. 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 [147]. Cet index n'a été recherché chez aucun de nos patients.

4.15. β 2-microglobuline et LDH

La β 2-microglobuline sérique est un, nous le verrons plus loin, paramètre biologique capital dans le MM. C'est un marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire. Il reflète l'importance de la masse tumorale. Néanmoins, son élévation doit toujours être interprétée en fonction de l'état de la fonction rénale.

L'augmentation du taux de LDH (lactate déshydrogénase) signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale. Les LDH sont augmentées chez 15% à 20% des patients atteints de MM [133].

Dans notre étude, la β 2-microglobuline était augmentée dans 69,2% des cas et normale chez 30,2% des patients alors que la LDH était augmentée dans 17,3% des cas et normale dans 62,7% des cas en prouvant les données de la littérature.

4.16. Cholestérol

Le plus souvent au cours du MM, on observe une hypocholestérolémie. Rarement, on constate une hyperlipidémie secondaire à l'activité anti-lipoprotéine du composant monoclonal.

Plusieurs hypothèses ont été envisagées afin d'expliquer cette hypocholestérolémie : paralipoprotéines de migration électrophorétique anormale, analogues à l'Ig monoclonale, captation de lipoprotéines par l'Ig anormale et captation de complexes Ig-lipoprotéines par le système réticulo-endothélial [147].

Le cholestérol s'élève lorsque la chimiothérapie est efficace et s'abaisse lorsque le myélome multiple échappe au traitement. Le cholestérol a été suggéré comme marqueur d'évolutivité du MM [80].

Kyle [58] rapporte une hypocholestérolémie chez 26% des patients, de même, dans notre étude, l'hypocholestérolémie a été notée chez 36,4% des cas, alors que l'hypercholestérolémie a été retrouvée chez 4,5% des cas.

Tableau 51 : Taux de cholestérol dans MM

Auteurs	Cholestérolémie	
	Valeur g/l	Pourcentage %
Kyle [58]	< 1,5	26%
	[1,5-3]	68%
	> 3	6%
Notre série	< 1,5	36,4%
	[1,5-2,5]	59,1%
	> 2,5	4,5%

4.17. CRP

Dans le MM, la CRP est significativement augmentée [90]. 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 [148]. Ainsi la CRP pourrait être un bon critère d'efficacité thérapeutique et surtout, un indicateur sensible de rechute pour les MM mis en rémission [114]. D'après notre étude, la CRP en dehors de toute infection est augmentée dans 18,2% des cas.

4.18. Cytogénétique

L'étude cytogénétique du MM est difficile, notamment en raison du faible taux de prolifération des cellules myélomateuses et de l'infiltration tumorale parfois peu importante dans les échantillons médullaires. Ainsi, la cytogénétique conventionnelle (caryotype), qui n'analyse que des cellules en cours de division, a longtemps sous-estimé la fréquence des anomalies génétiques observables dans le

MM. Le développement des techniques de FISH, qui s'appliquent aussi bien aux cellules en métaphase qu'en interphase, a montré que des anomalies génétiques sont trouvées chez une grande majorité des patients (plus de 90%), environ trois fois plus fréquemment qu'avec les techniques « conventionnelles » [149]. De plus, même parmi les patients présentant un caryotype anormal, certaines des aberrations parmi les plus importantes dans le MM peuvent être silencieuses au caryotype [1].

Dans notre étude, l'examen cytogénétique n'a été réalisé que chez deux patients, l'un a été revenu normal et l'autre non concluant.

5. Aspects radiologiques

Les lésions radiologiques osseuses font partie des éléments 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.

5.1. Radiographies 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 [150].

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 [151].

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 [98]. On comprend également que 10 à 20 % des patients n'ont pas de lésions osseuses malgré un bilan radiologique complet [151].

Cela souligne les limites de la radiologie conventionnelle : certaines zones ne sont pas visualisées, la sensibilité est relativement limitée et 10 à 20% des lésions ne sont pas mises en évidence, la spécificité est réduite par rapport aux autres causes bénignes d'ostéopénie, et il est difficile de mettre en évidence une réponse au traitement. Par ailleurs, la grande quantité de clichés nécessaires au diagnostic peut être un obstacle chez les patients extrêmement douloureux, ne pouvant pas rester pendant très longtemps allongés sur la table d'examen [151].

Les lésions osseuses sont variables dont la plus évocatrice du MM sont les lacunes à l'emporte-pièce surtout visibles sur la radiographie du crane 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 17). D'autres lésions osseuses peuvent exister : des images de décalcification, les fractures et les tassements vertébraux [74,80,132].

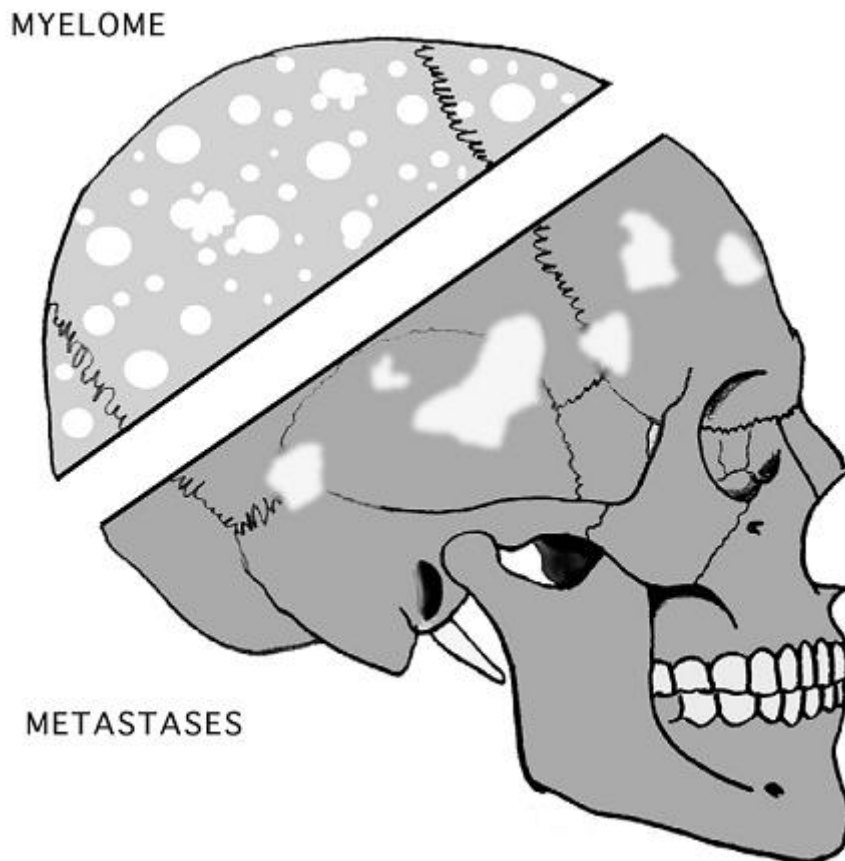


Figure 17 : Schéma comparatif des lacunes du myélome et des métastases [176]

5.2. TDM

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

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

rayonnements délivrés au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle [151], le scanner basse-dose semble alors une alternative réaliste au clichés conventionnels.

5.3. IRM

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

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) [151].

5.4. 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 [151].

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

Au cours de notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie de crâne de face et profil, des humérus et des fémurs de face, du gril costal, du bassin et de la totalité du rachis. Le recours à l'IRM ou TDM médullaire a trouvé son indication dans 31,7% des cas, en cas de suspicion d'une compression médullaire, ayant permis la chirurgie de décompression dans 10 cas soit 7,2%, avec un diagnostic porté sur la biopsie d'un plasmocytome ou d'une épидurite tumorale découverte dans 12 cas soit 8,6%.

Les lésions radiologiques sont dominées par les lésions ostéolytiques et elles sont présentes chez 91,3% des cas. Aucun cas de MM ostéocondensant n'a été retrouvé.

En Algérie [79], on trouve la déminéralisation osseuse diffuse dans 85% des cas, les lacunes dans 60%, les tassements vertébraux dans 45% et la lyse osseuse dans 30% des cas.

En Cote d'Ivoire [61], 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 crane 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 [58,81].

Tableau 52 : Comparaison des principaux signes radiologiques

Auteurs	Principaux signes radiologiques				
	Ostéolyses	Compressions médullaires	Tassements	Fractures	Plasmocytomes
A.Bouatay [53]	50%	15%	13%	7,4%	7,4%
Notre série	91,3%	10,8%	23%	12,9%	46,8%

6. Pronostic : [30,152]

La meilleure connaissance des facteurs pronostiques du myélome et la surveillance régulière de la maladie doit permettre d'optimiser le choix et l'efficacité du traitement [153]. Les facteurs pronostiques du MM se répartissent en 4 groupes :

6.1. Facteurs pronostiques reflétant la masse tumorale [30, 152]

L'appréciation de la masse tumorale ou moment du diagnostic est un paramètre pronostique important. Certains paramètres cliniques en sont une expression directe et sont liés à la survie des patients :

a) Insuffisance médullaire

Le caractère péjoratif d'une anémie est retrouvé dans de nombreuses études que le seuil soit 90 ou 100g/l. Une thrombopénie à moins de 150 éléments/m³ constitue également un élément important [154]. De même, on a trouvé dans notre étude que l'anémie et le syndrome hémorragique sont des facteurs de mauvais pronostics.

b) Lésions osseuses

Homisdal et al ont retrouvé un caractère péjoratif aux localisations lytiques du pelvis et des os longs ainsi qu'aux fractures spontanées. En revanche, R. Bataille, aussi que dans notre série, ne retrouve aucune corrélation entre l'étendue des lésions osseuses et la survie [154].

c) Calcémie

L'hypercalcémie est un facteur péjoratif pour bon nombre d'équipes (Alexanian, Bataille, Salmon et Durie). La calcémie est un bon témoin des lésions osseuses, bien qu'il n'existe pas de parallélisme strict entre ces deux paramètres

[153]. C'est d'ailleurs un des éléments de la classification de Durie et Salmon [154]. Ces résultats ont été confirmés dans notre étude.

d) Albuminémie

Une hypoalbuminémie inférieure à 29g/l témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [154]. Dans notre étude, L'hypoalbuminémie a été proche d'être un facteur pronostique significativement péjoratif avec un p de 0,08.

e) β 2-microglobuline

C'est un élément parmi les nouveaux paramètres biologiques de pronostic qui sont dérivés des données physiopathologiques récentes [155]. Elle est formée par une chaîne légère du système d'histocompatibilité de classe I présente dans toutes les cellules malades et elle est sécrétée par les cellules tumorales [108].

Au cours du MM, le taux de β 2-microglobuline est le reflet à la fois de la masse tumorale et de la fonction rénale [126]. Une corrélation entre le taux sérique de β 2-microglobuline et la survie des patients a été établie [156]. Lorsque son taux est inférieur à 6 mg, la médiane de survie est de 46 mois alors qu'elle n'est plus que de 18 mois s'il est supérieur à 6 mg [153]. Son intérêt comme facteur pronostique a été confirmé par plusieurs auteurs [155] aussi que dans notre série.

6.2. Facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone [30,152]

a) Nature du composant monoclonal

Le mauvais pronostic de MM à chaînes légères, et a fortiori de type Lambda, est classique [155] ce qu'on a pas pu confirmer dans notre série. Le MM à IgA serait

de meilleur pronostic [154]. Le MM à IgD semble avoir la médiane de survie significativement la plus courte [154,157].

b) Insuffisance rénale

L'existence d'une insuffisance rénale grève lourdement le pronostic. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères isolées quel que soit le type Kappa ou Lambda [154]. Nos résultats corroborent ces données.

c) Index cinétique

L'index cinétique ou le labeling index indique le pourcentage de cellules malignes en phase S de synthèse de l'ADN. Environ 1 à 2% des plasmocytes médullaires sont engagés dans la phase S du cycle cellulaire [152]. Plus l'IC seuil est élevé, plus la survie est courte. Un IC > 2% correspond à une survie moyenne de 1 an. La valeur seuil de l'IC a été établie à 1% et a permis de distinguer un sous groupe de mauvais pronostic. Chez 20% de patients avec une masse tumorale et un IC élevé, la survie ne dépasse pas 6 mois. Une réponse précoce à la chimiothérapie peut être associée à un pourcentage de cellules en phase S élevé. L'appréciation de l'IC dans le MM a montré que 60% des patients sont des répondeurs précoces. Quand l'IC est > à 2%, la chimiothérapie réduit la masse tumorale de plus de 50% en moins de 3 mois, mais la durée de la rémission est courte et la survie d'environ 16 mois. Chez 40% des patients, avec un IC faible, la durée de la rémission et de la survie est prolongée [126].

d) Interleukine 6

L'IL-6 est un facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses in vivo et in vitro. C'est une cytokine produite essentiellement par l'atmosphère médullaire périplasmocytaire, mais aussi par une production plasmocytaire

autocrine et dont le taux est proportionnel à celui de la protéine C-réactive (CRP) qui en découle [95].

Une corrélation entre le taux de l'IL-6, la prolifération plasmocytaire et la sévérité de la maladie a été rapportée. Un taux sérique $> 7\mu\text{g}/\mu\text{l}$ correspond à une médiane de survie de 2,7 mois [126].

e) Récepteur soluble de l'IL-6 (IL-6 RS)

Plusieurs études ont montré que le taux sérique d'IL-6 RS est un facteur de mauvais pronostic non corrélé à la masse tumorale [153,158].

f) CRP

Le dosage de l'IL-6 étant difficile en routine, l'intérêt s'est porté sur la CRP [154,158]. Il s'agit d'une protéine de l'inflammation dont la synthèse est stimulée par l'IL-6. Le taux de CRP est corrélé à l'activité proliférative des cellules myélomateuses évaluée par l'IC mais pas au taux de $\beta 2$ -microglobuline [153].

Il est à noter que l'augmentation de la CRP peut être secondaire à une infection bactérienne. Il faut dès alors l'éliminer avant de l'associer au MM [154].

g) LDH

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM [159]. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal [154]. Notre étude ne retrouve aucune corrélation entre le taux élevé de LDH et MM de mauvais pronostic.

h) Morphologie cellulaire et degré d'infiltration médullaire

La survie est plus brève dans les formes à fort contingent de plasmocytes immatures [83]. Ainsi, la médiane de survie du MM dit plasmocytaire est de 60 à 38 mois, celle du MM plasmocytaire / plasmoblastique est de 16 mois et celle de MM plasmoblastique est de 4 à 3 mois [37,153].

Le type d'infiltration médullaire a aussi une signification pronostique, si l'on compare les formes non diffuse (médiane de survie est égale à 24 mois) aux formes diffuses (médiane de survie est égale à 9 mois) [83].

Dans notre étude on a pu confirmer qu'une plasmocytose médullaire supérieure à 30% est un facteur de mauvais pronostic quelque soit la morphologie cellulaire.

i) Immunophénotype des plasmocytes malins

Les cellules myélomateuses expriment de façon variable les antigènes associés à la lignée lymphoïde B reconnus par les anticorps monoclonaux actuellement commercialisés. Cette hétérogénéité reflète probablement les différents stades de différenciation des clones malins examinés [126].

Le MM est cliniquement considéré comme une prolifération tumorale de cellules plasmocytaires matures. Cependant, des cellules plasmocytaires de phénotype pré-B ont été associées à un mauvais pronostic. Récemment, Olmed et al ont détecté, chez 50% des patients la présence d'immunoglobuline de surface sur les plasmocytes qui furent considérés comme des pré-B, à l'opposé des plasmocytes matures qui expriment les marqueurs de cellules plasmocytaires (CD38, PCA-1, Ig intra-cytoplasmique). Les cellules pré-B ont une apparence lymphoplasmacytoïde, un diamètre réduit, un IC augmenté. Les taux sériques de β 2-microglobuline et de

CRP sont significativement augmentés chez ces patients. Ces cellules sont détectées dans le sang périphérique et expriment CD38, CD56, mais non CD19, elles reflètent une activité biologique intrinsèque du clone tumoral particulièrement agressive et de mauvais pronostic [126].

L'expression d'antigènes de cellules pré-B (CALLA) et d'antigènes myélomonocytaires (CD33, CD11b) par les cellules myélomateuses médullaires a des implications pronostiques, mais ne paraît pas liée au stade de la maladie.

L'hétérogénéité morphologique des cellules plasmocytaires dans la moelle est corrélée à l'expression de molécule d'adhésion cellulaire VLA-5. La présence de population VLA-5 plasmoblastique après chimiothérapie d'induction et pendant la phase de plateau est corrélée à l'aggravation de la maladie et de sombre pronostic car médit la résistance aux chimiothérapies conventionnelles [126].

j) Etude cytogénétique

Les données récemment obtenues sur la cytogénétique du MM par différentes équipes à travers le monde permettent de conclure à l'impact majeur de la génétique sur la survie des patients. Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du MM : translocations, délétions et anomalies du nombre [160].

Le Tableau 54 résume les principales anomalies cytogénétiques, leur fréquence et leur impact pronostique.

6.3. Signification pronostique de la réponse

a) Importance de la vitesse de réponse

Le profil de réponse au traitement cytostatique est un élément d'importance majeure pour prédire la survie d'un patient donné. Par rapport au Melphalan, 3 types de réponses ont été individualisés : rapide (les 3 premiers mois), lente (1 an) et absente/discrète. Le type 1 correspond à un MM dit à haut grade de malignité qui rechute rapidement [154].

b) Notion de résistance à la chimiothérapie:

La présence d'une résistance aux agents alkylants grève significativement le pronostic vital. L'apparition d'une hyper-expression de la glycoprotéine gp 170 codée par le gène *mdr 1* est corrélée avec le développement des résistances vis-à-vis de certains cytostatiques. Cette notion conduit à proposer différents agents modulateurs du gp 170 au cours du MM réfractaire [154].

L'hétérogénéité de la réponse à la chimiothérapie impose la détermination du phénotype des cellules plasmocytaires et/ou plasmoblastiques et des marqueurs de la résistance à la chimiothérapie avant tout traitement et lors des rechutes. Les cellules hypodiploïdes, celles ayant un faible contenu en ARN ou les cellules exprimant la protéine de chimiorésistance gp 170 ou oncogénique p21 sont résistantes à la chimiothérapie [126].

Pour Bataille, le taux de $\beta 2$ -microglobuline est prédictif de la réponse à la chimiothérapie et donc de la chimiorésistance qui est un facteur pronostique important. L'absence de réponse au traitement, l'extension des lésions ostéolytiques surviennent si le taux de $\beta 2$ -microglobuline est supérieur à 7 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ [126].

6.4. Facteurs pronostiques liés à l'hôte [30,152]

a) Age

L'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic que le patient soit traité ou non. Ce n'est pas en rapport avec un problème de tolérance à la chimiothérapie. Le seuil discriminant est de 60, 65 ans ou 70 ans selon les auteurs [154].

A l'opposé, le pronostic est aussi très sombre chez les patients plus jeunes (de moins de 35 ans) du fait dans ce cas de l'agressivité habituelle de la maladie [153].

Par contre, dans notre étude, on n'a pas pu répertorier l'âge comme facteur de mauvais pronostic.

b) Sexe

Le sexe n'a pas de signification pronostique dans notre étude et pour certains, alors que d'autres retrouvent un caractère péjoratif lié au sexe masculin [154].

c) Mécanisme de défense de l'hôte :

Un taux élevé d'IL semble refléter l'existence d'une réaction active de la lignée lymphoïde T contre le clone néoplasique et influencer favorablement sur la survie [161]. La combinaison de ce dosage avec celui de $\beta 2$ -microglobuline permet d'isoler des groupes pronostiques. Cette étude soulève l'intérêt de l'IL 2 en thérapeutique [154].

6.5. Autres Facteurs pronostiques

On a retrouvé une corrélation inverse entre le cholestérol total et le composant monoclonal [154]. Le cholestérol T s'élève lorsque la chimiothérapie est efficace et s'abaisse lorsque le MM échappe au traitement. Ainsi, le cholestérol T pourrait être un marqueur d'évolutivité du MM [153].

Dans notre étude, on a pu rapporter, de plus, d'autres facteurs pronostiques tels que l'hyperphosphorémie et l'hyperprotidémie.

En pratique, tous les facteurs pronostiques précités sont complémentaires. Leur combinaison est très utile pour mieux déceler les sous-groupes des malades de pronostic différent.

6.6. Classifications pronostiques

a) Classification de Durie et Salmon [Annexe 4]

La classification de Durie et Salmon a été développée il y a plus de 30 ans comme moyen fiable, simple et pratique d'apprécier la masse tumorale dans le MM (Durie & Salmon, 1975). Elle est basée sur des critères cliniques (évaluation radiologique des lésions osseuses) et des paramètres biologiques courants (taux sérique ou urinaire de la paraprotéine, valeurs de l'hémoglobine et de la calcémie, créatininémie). Les patients sont ainsi classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et la fonction rénale définit des sous-groupes à faible ou haut risque.

Cette classification a été largement adoptée comme système de classification standard du MM. Cependant, elle présente plusieurs points faibles. Elle pêche notamment par une détermination souvent imprécise et subjective des lésions osseuses. De plus, sa valeur pronostique est finalement inférieure à celle de la β_2m et des anomalies cytogénétiques. Elle n'est plus utilisée à ce jour que lorsque l'on se rapporte aux séries « historiques » publiées dans la littérature [1].

90,5% de nos patients sont découverts au stade III contre 6,6% et 2,9% pour les stades II et I. nous avons constaté que la majorité de nos malades sont à un stade déjà avancé, ce qui est en concordance avec les données de la littérature. Ceci est

corrélé au retard de consultation et de diagnostic pour la majeure partie de nos patients.

Au stade III de Durie et Salmon, la majorité des cas se trouve à la sous classe A 71% contre 29% à la sous classe B. Cette constatation a été rapportée par S. Elherrar [70] (67,2% des cas ont une sous classe A et de 32,8% ont une sous classe B), Mrabet .R [79] (64% des cas ont une sous classe A et de 36% ont une sous classe B) et A. Bouatay [53] (65,5% des cas ont une sous classe A et de 34,5% ont une sous classe B).

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

Tableau 53 : Comparaison des stades de Salmon et Durie entre les différentes séries

Auteurs	Stade		
	I	II	III
Bataille [59]	5,4%	15,6%	79%
Koffi K.G [61]	22%	18%	60%
Makni [96]	7,5%	17,5%	75%
Banyaich I [25]	5,1%	16,4%	78,5%
Chombart [152]	30,4%	38,5%	31,1%
M. A. BEKADJA [64]	2%	3,7%	94,3%
A. Bouatay [53]	0%	0%	100%
S. Elherrar [70]	7%		93%
Notre série	2,9%	6,6%	90,5%

b) International Staging System ISS [Annexe 3]

Récemment, un nouvel indice pronostique international a été établi. Il s'agit de l'ISS (International Staging System), basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la $\beta 2$ -microglobuline sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades [6].

Cette nouvelle classification a été validée et son utilisation est aujourd'hui recommandée pour l'évaluation du pronostic dans le MM, selon les critères de consensus internationaux [6,12]. Néanmoins, plusieurs inconvénients limitent son utilisation. En effet, l'ISS n'intègre pas la cytogénétique et n'a pas été validé dans le contexte des nouvelles thérapeutiques. Notons aussi que le stade ISS III est un groupe hétérogène de patients qui n'ont en commun que l'élévation de la $\beta 2$ -microglobuline sérique, ce qui peut être lié une masse tumorale importante comme à une insuffisance rénale [1].

Dans 28% des cas, les patients ont été retrouvés au stade ISS I contre 33% au stade ISS II et 39% au stade ISS III [165] Par contre, au cours de notre étude, 69,1% des patients ont un ISS à III alors que 17,7% ont un ISS à II et seulement 13,2% ont un ISS à I.

c) Classifications morphologiques

Plusieurs classifications basées sur les caractéristiques morphologiques ont été rapportées dans les années 1990 [162,163]. Elles identifient des sous-groupes de MM en fonction du degré de maturation des cellules plasmocytaires, comme nous l'avons dit précédemment (cf paragraphe 7.2.h.), et les relient à la durée de survie.

Le sous-groupe plasmoblastique (défini par la présence d'au moins 2% de plasmoblastes) est de plus mauvais pronostic, avec la survie la plus courte [162,163]. La morphologie plasmoblastique est en effet associée à une maladie plus avancée et plus agressive.

En outre, les particularités morphologiques des cellules myélomateuses pourraient refléter la présence d'anomalies cytogénétiques critiques dans le MM, comme certaines faisant intervenir le locus IgH [164].

Cependant, malgré de nombreuses publications sur la valeur pronostique de la morphologie plasmoblastique, la définition de cette entité reste subjective, sa reproductibilité faible et sa signification assez mal établie. Les classifications morphologiques proposées ne permettent l'identification que d'une petite proportion de patients de mauvais pronostic. Leur mise en œuvre en pratique est restée très limitée, et aujourd'hui elles ne sont plus utilisées [1].

d) Classifications cytogénétiques et moléculaires

Bien que l'application pratique de la cytogénétique soit handicapée par un manque de standardisation des techniques, des coûts élevés et une disponibilité restreinte aux centres de référence dans le cadre de protocoles de recherche, de plus en plus de données sont disponibles dans ce domaine et ont été très étudiées au cours de ces dernières années. Elles ont permis de différencier plusieurs sous-groupes pronostiques de MM.

Une première classification génétique, basée sur la ploïdie, identifie grossièrement une catégorie de patients avec un pronostic favorable (hyperdiploïdes) et une catégorie de patients avec un pronostic défavorable (non hyperdiploïdes) [1,36].

Tableau 54 : Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group (Fonseca et al.) [36]

	% patients	Principales caractéristiques
Hyperdiploïde	45	meilleur pronostic, patients âgés, IgG-κ
Non Hyperdiploïde	40	aggressif, IgA-λ, patients plus jeunes
translocation cycline D	18	
t(11 ;14)	16	surexpression de la cycline D1, bon pronostic, lésions osseuses.
t(6 ;14)	2	
t(12 ;14)	< 1	rare
translocation MMSET	15	
t(4 ;14)	15	surexpression MMSET, surexpression de FGFR3 dans 75% des cas, mauvais pronostic avec thérapies conventionnelles, lésions osseuses moins fréquentes
translocation MAF	8	aggressif
t(14 ;16)	5	
t(14 ;20)	2	
t(8 ;14)	1	
non classé	15	divers sous types

Barille–Nion et al ont proposé une classification moléculaire du MM, appelée « TC » car basée sur les Translocations IgH et l'expression de Cycline D [45]. Cette classification identifie cinq groupes moléculaires de MM, avec des implications pronostiques et thérapeutiques importantes. Elle reste cependant à valider par d'autres études.

Sur la base de ces données, les groupes d'étude du MM comme l'IMWG cherchent à développer un système de classification plus raffiné que l'ISS pour identifier les patients à « haut risque » parmi ceux ayant un mauvais pronostic. En fait, l'introduction de la cytogénétique permettrait d'améliorer la prédiction de la survie dans chaque catégorie de l'ISS [149].

7. Traitement

Au cours des 10 dernières années, nous avons assisté à des progrès considérables en matière de traitement du myélome, grâce à l'introduction des

nouveaux médicaments de la famille des inhibiteurs du protéasome dont le chef de file est le bortézomib et la famille des IMiDs (immunomodulateurs) dont le chef de file est la thalidomide. Ces progrès thérapeutiques se traduisent par un allongement de la survie des patients en médiane entre 5 et 7 ans, pourtant le myélome reste systématiquement une maladie incurable à ce jour [5].

7.1. Objectifs de traitement

Les malades atteints de MM peuvent décéder précocement par la survenue de complications sévères liées à l'évolutivité de la maladie ou par infections ou complications rénales. Le premier objectif est de limiter le nombre de décès précoces. Le second objectif est d'obtenir une réponse maximale pour le grand nombre de patients. Seule l'obtention d'une rémission complète avec normalisation cytologique de la moelle osseuse et disparition de l'Ig circulante donne un réel avantage de survie.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale (du taux de rémission complète et rémission partielle).
- Améliorer le confort de vie (morbidité osseuse).
- Eviter les complications infectieuses (vaccination anti-pneumococcique).
- Limiter la toxicité du traitement (sujets >65 ans) [145].

7.2. Moyens thérapeutiques

7.2.1. Chimiothérapie

- **Alkylants et corticoïdes**

Le traitement de référence du MM tout âge confondu est resté, pendant de nombreuses années, l'association d'un alkylant (melphlan, Alkeran® ou

cyclophosphamide, Endoxan®) et de glucocorticoïdes (prédnisone, dexaméthasone), dite « Alexanian ». Cette association permet d'espérer une survie médiane de l'ordre de 3 ans [4].

- Immunomodulateurs

Le thalidomide est une vieille molécule retirée du marché dans les années 1960 en raison des ses effets tératogènes. Il est délivré par les pharmacies hospitalières. Ses mécanismes d'action restent mal compris et sont probablement multiples : effet anti-angiogénique, modification des molécules d'adhésion du plasmocyte, stimulation de la prolifération des cellules T. Ses effets secondaires sont nombreux : tératogène principalement, mais aussi neuropathies périphériques, thromboses veineuses (surtout lorsqu'il est associé à la dexaméthasone), somnolence et constipation. La réalisation d'un examen neurologique clinique et d'un EMG est nécessaire avant l'institution du traitement ; il sera répété à six mois puis tous les ans. La posologie recommandée est de 200mg/j. Les taux de réponses en rechute sont de 25à 35% utilisé seul, autour de 50% en association avec les corticoïdes et atteignent 70%en association avec les agents alkylants [166].

Le lénalidomide (Revlimid®) est un analogue du thalidomide, beaucoup plus puissant. Sa posologie est de un comprimé à 25mg/j, pendant trois semaines, suivi d'une semaine de repos. Sa prescription reste du domaine de la prescription hospitalière et sa délivrance en rétrocession par les pharmacies hospitalières. Associé à la dexaméthasone, les taux de réponse en rechute sont de 59% [167]. Son profil de toxicité est un peu différent de celui du thalidomide : hématologique principalement (thrombopénie, neutropénie) et thromboses veineuses mais il n'est pas responsable d'effets secondaires neurologiques. La plus grande prudence est

requis en cas d'insuffisance rénale utilisé seul, autour de 50% en association avec les corticoïdes et atteignent 70% en association avec les agents alkylants.

Qu'il s'agisse du thalidomide ou du lénalidomide, le risque de thrombose conduit à recommander un traitement prophylactique (Aspirine® ou Héparine de bas poids moléculaire), en présence de facteurs de risques tels que l'âge, des antécédents de thrombose, une forte masse tumorale, un traitement concomitant par dexaméthasone, chimiothérapie ou érythropoïétine [160].

- Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib (Velcade®) est le premier inhibiteur du protéasome. Il réduit la prolifération ainsi que la survie des cellules malignes en bloquant leur progression dans le cycle cellulaire et en restaurant l'apoptose. L'activité « anti-myélome » est aussi médiée par l'inhibition de la production d'IL-6 par les cellules stromales médullaires [1]. Son action est potentialisée par la dexaméthasone, l'Adriamycine® et l'Alkéran®. Il s'administre par voie intraveineuse, deux fois par semaine, deux semaines sur trois, généralement en hôpital de jour. Le taux de réponse en rechute est de 43% en monothérapie pour atteindre 50 à 70% en association avec la dexaméthasone [168]. Ses principaux effets secondaires sont hématologiques (thrombopénie, neutropénie), neurologiques (neuropathie périphérique), une grande fatigue et digestive (nausées, diarrhée) [160].

Le carfilzomib est un nouvel inhibiteur du protéasome aux propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques différentes du bortézomib. Il est administré par voie intraveineuse, souvent dans un cycle de 4 semaines. C'est une nouvelle option de traitement sécuritaire et efficace pour les patients atteints de MM récidivant et réfractaire au bortézomib et à la thalidomide ou la lénalidomide. Les données d'innocuité d'une analyse intégrée rapportaient la thrombopénie, l'anémie,

la fatigue, la nausée et la diarrhée comme effets indésirables les plus fréquents [48,178].

7.2.2. Intensification–autogreffe

Jusqu'à la fin des années 1990, il n'y a eu aucun progrès significatif dans le traitement du MM, avant l'avènement de l'intensification suivie de l'autogreffe de CSH (principe de l'intensité–dose) [46]. Il s'agit d'une réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction (« VAD », vincristine, adriamycine, dexaméthasone) puis une intensification thérapeutique (conditionnement myéloablatif) par de fortes doses de melphalan (200 mg/m² en intraveineuse en une fois) suivie de la greffe de CSH autologues prélevées au préalable. Cette modalité thérapeutique a permis d'améliorer significativement le taux de rémission complète et la médiane de survie (supérieure à 50 mois).

Cependant, l'analyse des courbes de survie sans rechute montre qu'il n'apparaît pas de plateau pouvant suggérer la guérison d'une partie des patients [1].

7.2.3. Allogreffe

L'allogreffe de CSH a été proposée comme traitement du MM. Cette approche est séduisante car il existerait un effet « greffon contre myélome ». Mais cette procédure nécessite l'obtention d'une rémission et est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante. La diminution de l'intensité du conditionnement par des « mini-allogreffes » pourrait diminuer la morbidité et participer à l'allongement de l'espérance de vie des patients [45,46,169].

7.2.4. Traitement des complications

a) Biphosphonates

Les biphosphonates sont alors une classe médicamenteuse très importante. Ils sont indiqués dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse et dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs [170].

Parmi les biphosphonates : nous disposons de trois molécules : le Pamidronate® intraveineux, 90mg en deux heures, le zolédronate, intraveineux, 4mg en 15minutes, et le clodronate intraveineux ou per os. Une surveillance de la fonction rénale est requise avant chaque injection. Le traitement de tout foyer dentaire doit être réalisé avant le début des biphosphonates en raison des risques d'ostéonécrose mandibulaire, plus fréquent avec le zolédronate. Un consensus se dessine pour une durée de traitement mensuel de deux ans [171].

b) Traitement de la tubulopathie myélomateuse : [99,101]

- *Traitement symptomatique* : Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible. Il vise à corriger les facteurs favorisants (réhydratation, traitement de l'hypercalcémie, traitement des infections), à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire supérieur ou égal à 7, et à limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits néphrotoxiques (injection d'iode) ; le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL in vitro).

- *Épuration des CLL circulantes préformées* : Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Récemment, il a été montré que l'utilisation d'une membrane de dialyse de nouvelle génération de très large perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100) pouvait réduire de façon efficace (35 à 70% en deux heures) la concentration de CLL circulantes chez des patients avec un MM et une IR nécessitant la dialyse. Le bénéfice réel sur la réponse rénale des techniques de dialyse intensive à l'aide des nouvelles membranes HCO, nécessite encore d'être confirmée de façon prospective sur de plus grandes séries de patients ayant une néphropathie à cylindres myélomateux prouvée par biopsie rénale et recevant une chimiothérapie moderne.
- *Chimiothérapie* : Sans chimiothérapie efficace, l'épuration extrarénale est insuffisante. La mise en route d'une chimiothérapie efficace, basée actuellement sur de fortes doses de dexaméthasone, couplées au bortézomib qui ne nécessite pas d'adaptation posologique à la fonction rénale. L'intérêt de renforcer l'association bortézomib et Dex par un alkylant (notamment le cyclophosphamide), par un IMiD tel que thalidomide ou lénalidomide, ou encore par la doxorubicine, nécessite d'être évalué de façon prospective.

c) Autres traitements symptomatiques : [30,101]

Ils ciblent :

- la douleur : antalgiques majeurs toujours, radiothérapie localisée parfois ;
- les infections : antibiothérapie ciblée sur les bactéries Gram+, perfusions de gammaglobulines et vaccination contre le pneumocoque et Haemophilus influenzae peuvent être recommandées. ;
- l'anémie : transfusions et érythropoïétine recombinante ;
- l'hyperviscosité : échanges plasmatiques ;
- traitement chirurgical d'une lésion osseuse menaçante ou compressive ;
- l'hyperuricémie: le traitement nécessite une diurèse alcaline et des inhibiteurs de la xantine-oxydase (Allopurinol) à la dose de 300 mg/.
- les thromboses veineuses : prophylaxie antithrombotique.

7.3. Stratégies thérapeutiques

Il était admis qu'il n'y a pas d'indication à instituer une chimiothérapie antitumorale chez les patients asymptomatiques à faible masse tumorale : MM indolent [1]. Cependant et selon les nouveaux critères IMWG 2010 un traitement précoce doit être instauré si présence des biomarqueurs de malignité même si le patient est asymptomatique [180].

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (de façon générale, les patients de plus de 65 ans) [73].

7.3.1. Traitement de première ligne

a) Patient de moins de 65 ans et éligible à une autogreffe :

Chez les patients jeunes et sans comorbidité(s) grave(s), le schéma thérapeutique de référence correspond à la séquence suivante :

- Induction : réduction de la masse tumorale par une chimiothérapie d'induction qui a bénéficié de l'introduction des nouvelles molécules thalidomide, bortézomib et légalidomide. Selon les recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) : 3 cycles de chimiothérapie de type VTD espacés de 21 jours (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone) [1,5,49,170].
- Intensification (melphalan à forte dose éventuellement associé au bortézomib) et autogreffe de CSH.
- Consolidation/entretien : Actuellement, afin de maintenir la réponse postgreffe et retarder ou éviter la rechute, une consolidation par deux cures de type VTD est recommandée. D'autres options sont à l'étude (thalidomide ou légalidomide à petites doses, en cours d'évaluation) [1,5,49,169].

Ce schéma a permis d'allonger la survie médiane aux alentours de 7 à 8 ans, avec un taux de rémission complète entre 30 et 50% [172]. L'addition d'agents innovants au traitement intensif fait espérer un nouveau gain de survie globale. Néanmoins, les résultats des chimiothérapies innovantes pratiquées sans intensification sont remarquables et leur maintien prolongé devient possible [173].

Notons que la limite d'âge au-delà de laquelle les patients ne relèvent plus du traitement intensif mais du traitement standard varie selon les équipes. Elle est

souvent fixée à 65 ans, mais certains estiment que l'autogreffe doit être discutée chez des patients jusqu'à 75 ans voire au-delà [1].

b) Patients de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe :

Le traitement de référence est une chimiothérapie conventionnelle de type MPT (melphalan/prédnisone/thalidomide) ou MPV (melphalan/prédnisone/Velcade®) de 9 à 12 cures au total, toutes les 4-6 semaines pendant 12-18 mois [5,49,170,173].

Les nouveaux agents actifs dans le MM permettent de nombreuses combinaisons thérapeutiques. Les études récentes ont montré que pour traiter les patients âgés porteurs de myélome en première ligne, le protocole MP classique devait être abandonné au profit de nouvelles associations déjà (MPT, VMP) ou bientôt disponibles (melphalan-prédnisone-lénalidomide, lénalidomide-dexaméthasone à faibles doses) [173]. La combinaison de cyclophosphamide, de thalidomide et de dexaméthasone (CTD) est préférée dans les centres du Medical Research Council au Royaume-Uni et semble démontrer un bon rapport efficacité/tolérance dans le MM du sujet âgé [73] alors que la combinaison de bendamustine et de prédnisone est réservée aux patients ne pouvant recevoir le thalidomide ou le bortézomib du fait d'une neuropathie préexistante, ce qui concerne moins de 1 % des myélomes. Un traitement d'entretien a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques mais sans grands résultats [5].

Afin d'améliorer les résultats des traitements de première ligne du myélome du sujet âgé plusieurs options sont envisageables tels que l'utilisation de bortézomib sous-cutané et l'évaluation gériatrique pour les patients les plus âgés et les plus fragiles [5].

7.3.2. Traitement de rechute

Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils font appels aux agents thérapeutiques utilisés en première ligne, incluant l'autogreffe de CSH [5]. Le choix de la molécule dépend du patient (âge, état général, comorbidités...), des modalités de la rechute (en cours ou à distance du traitement, précoce ou tardive, explosive ou lente...) et des traitements préalablement reçus (toxicité, résistance éventuelle, intensification, disponibilité d'un greffon...). Ainsi, les protocoles thalidomide-dexaméthasone ou lénalidomide-dexaméthasone sont recommandés si le traitement de première ligne n'a inclus aucune nouvelle molécule. La combinaison bortézomib-dexaméthasone sera préférée en cas d'insuffisance rénale ou en cas de traitement antérieur par thalidomide sauf complications neurologiques préalables où l'association lénalidomide-dexaméthasone sera conseillée. Les deux schémas bortézomib-dexaméthasone et lénalidomide-dexaméthasone sont privilégiés en cas de rechute explosive ou de cytogénétique défavorable.

La durée optimale du traitement reste indéterminée : l'usage, chez les sujets répondeurs de plus de 65 ans, est de poursuivre jusqu'à obtention et stabilisation de la réponse maximale. Chez les plus jeunes, la possibilité d'un traitement intensif avec autogreffe « de rattrapage » doit être envisagée, voire, dans certaines conditions, une allogreffe à conditionnement non myélo-ablatif [173].

La recherche de nouveaux agents thérapeutiques peut se faire sur la base d'un mécanisme antitumoral connu mais optimisable; c'est l'exemple des nouveaux inhibiteurs du protéasome (Carfilzomib) et du nouvel IMiD (Pomalidomide); elle peut

aussi développer des combinaisons potentiellement synergiques : l'arrivée des anticorps monoclonaux (Elotuzumab et daratumumab) [5].

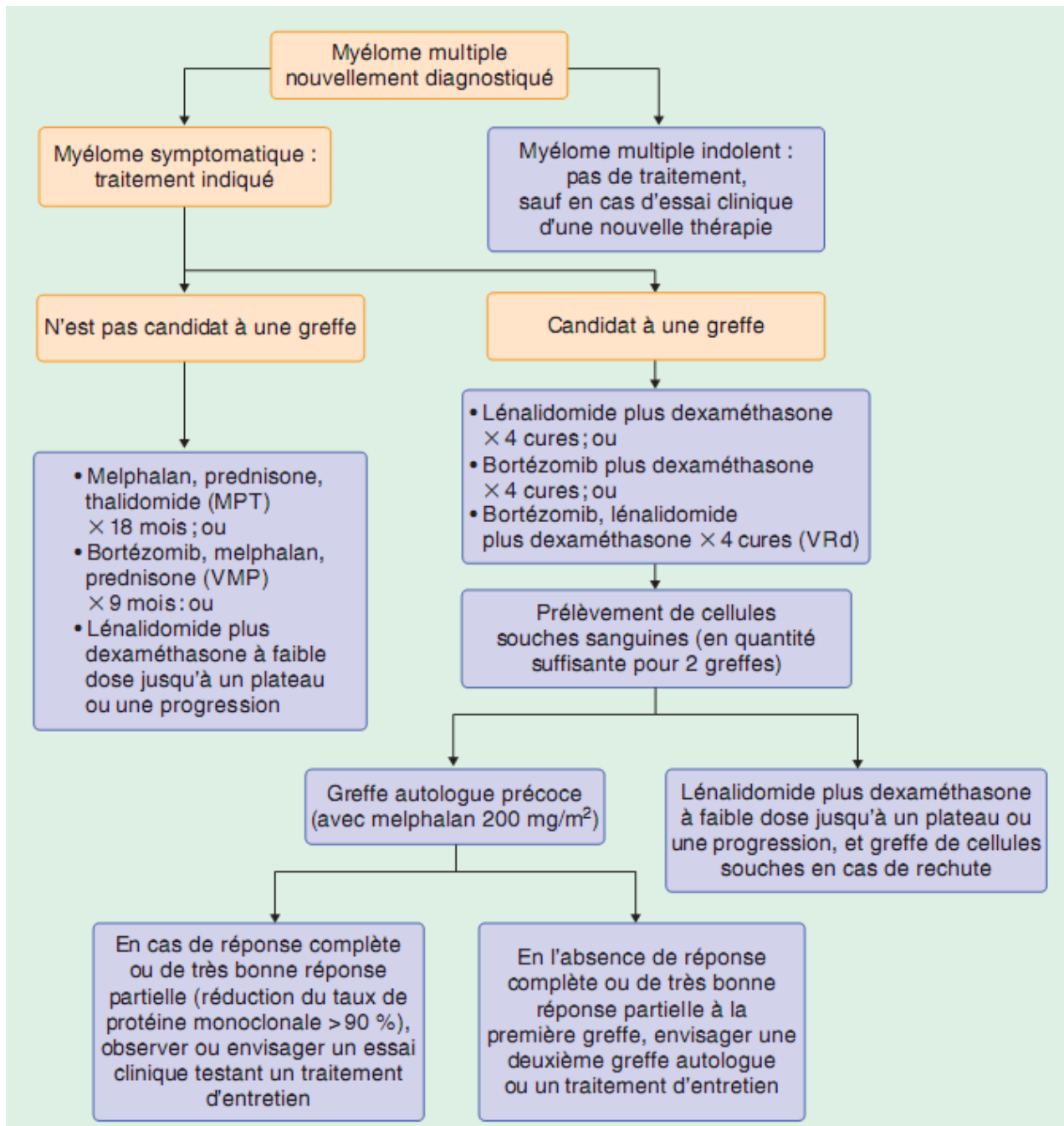


Figure 18 : Prise en charge du myélome multiple nouvellement diagnostiqué [67]

7.4. Critères de réponse thérapeutique

La prise en charge des malades a été de plus facilitée par l'identification des critères internationaux d'évaluation de la réponse thérapeutique (IMWG). Ces critères ont été uniformisés dès 2006 et permettent de distinguer une RCs (Réponse complète stricte), RC (Réponse complète), TBRP (Très bonne réponse partielle), RP (Réponse partielle), Maladie stable ou Progression [Annexe 5].

7.5. Complications des traitements

7.5.1. Chimiothérapie

Les principaux effets indésirables sont :

- des infections
- des nausées, vomissements, diarrhées
- une hématotoxicité
- une asthénie
- une alopécie
- des neuropathies périphériques et/ou des troubles de l'audition (acouphènes, hypoacousie)
- un risque de thrombose veineuse profonde

En cas de corticothérapie, des complications (diabète, rétention sodée, amyotrophie, excitabilité ou dépression...) sont observées surtout chez les sujets âgés. Les décompensations diabétiques sont particulièrement fréquentes [49].

En cas d'administration de thalidomide/lénalidomide :

- une surveillance des patients est particulièrement recommandée en se conformant au résumé des caractéristiques du produit.

- le risque de tératogénicité est accru, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, sauf si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies. Les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.
- le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est majoré par le thalidomide.
- le risque de neuropathies périphériques est augmenté (toxicité cumulative).
- de la constipation et de la somnolence sont observées (la prise de médicament est recommandée le soir).
- le risque de syndrome de lyse tumorale, de syncope et de bradycardie est augmenté [49].

7.5.2. Autogreffe

Les complications immédiates sont peu graves (infections, mucite et troubles digestifs). Certaines de ces complications peuvent nécessiter une prise en charge nutritionnelle et sont rapidement résolutives. A plus long terme le risque de développer un syndrome myélodysplasique n'est pas nul [49].

Dans notre étude, les patients âgés de moins de 65 ans ont reçu le protocole VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone), ou Alexanian modifié (dexaméthasone, cyclophosphamide) alors que ceux âgés de plus de 65ans ont reçu

le protocole de chimiothérapie MP (melphalan, prédnisone) ou MD (melphalan-dexaméthasone) associé ou non à la thalidomide.

Des protocoles de deuxième ligne ont été administrés chez nos patients tels que CDT, VMCP, DCEP et Lénalidomide.

Les protocoles les plus fréquemment utilisés étaient le VAD (41,4%) pour la chimiothérapie de première ligne et le CDT (45,5%) pour la chimiothérapie de deuxième ligne. Le traitement d'entretien est basé sur l'utilisation de la thalidomide pour la majorité de patients sauf en cas de contre-indications.

L'évaluation des ces différentes modalités thérapeutiques a objectivé que la maladie était progressive dans un quart des cas (24%) et ceci est du essentiellement à la mauvaise observance thérapeutique (espacement des cures, rendez-vous ratés, manque des moyens...).

8. Evolution et surveillance

Le MM, en absence de traitement est constamment mortel dans un délai moyen de 6 mois par complications infectieuses, rénales, hématologiques, neurologiques ou de décubitus. Néanmoins, l'efficacité des schémas thérapeutiques actuels incluant les nouveaux médicaments est définitivement démontrée et s'accompagne pour les patients non seulement d'un gain en survie sans progression de la maladie mais également d'une amélioration de la survie globale. En outre, l'amélioration de la connaissance de la biologie du MM laisse espérer l'apparition de nouvelles armes thérapeutiques. La définition d'une catégorie de réponse complète stricte et le début de l'évaluation de la maladie résiduelle témoignent de l'objectif de voir prochainement le MM se transformer en une maladie chronique, avant l'arrivée d'un nombre significatif de rémissions très prolongées [1].

Pour la surveillance de MM asymptomatique, les recommandations en 2010 de l'IMWG préconisent de répéter le bilan deux à trois mois après le diagnostic (électrophorèse des protéines sériques, électrophorèse et immunofixation des protéines dans les urines de 24 heures, NFS, calcémie, créatininémie). Si les résultats sont stables, les examens seront de nouveau répétés tous les quatre à six mois pendant un an, puis tous les six à 12 mois. En cas de progression d'une anomalie à l'un des examens, des radiographies du squelette à la recherche de lésions osseuses doivent être réalisées [174].

Les principaux facteurs de progression du MM asymptomatique vers le MM symptomatique sont la concentration du composant monoclonal sérique (> 30 g/L), l'importance de la plasmocytose médullaire (> 10 %) et le rapport kappa/lambda anormal ($\leq 0,125$ ou ≥ 8) lors du dosage des chaînes légères libres sériques. Un modèle pronostique a montré que les patients présentant un, deux ou les trois facteurs de risque présentaient à cinq ans un risque de développement d'un MM symptomatique respectivement de 25 %, 51 % et 76 %. D'autres données indiquent en complément que la présence de lésions osseuses à l'IRM rachidienne constitue un facteur de risque d'une évolution plus rapide vers un myélome symptomatique. Chez les patients asymptomatiques à haut risque de progression, plusieurs essais sont en cours pour évaluer l'intérêt de débiter précocement une thérapeutique spécifique [73].

Pour le MM symptomatique, le suivi est fondé sur l'examen clinique et sur des examens complémentaires sanguins (NFS, fonction rénale, calcémie, EPS et dosage des CLL pour les myélomes à chaînes légères et les myélomes non excréteurs) urinaires (Protéinurie de 24h) et radiologiques (radiographies du squelette). Le rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques est défini par le

spécialiste, alors que pour le bilan biologique, le rythme dépend du traitement et de la réponse à ce traitement [49].

Le réseau français Oncomip [165] recommande :

- Suivi mensuel : Hémogramme, bilan biochimique général, CRP.
- Suivi trimestriel : Ajouter l'électrophorèse des protéines, l'immunofixation des protéines si disparition du pic et la protéinurie des 24h. Dosage des chaînes légères sanguines et sérothèque si justifié.
- Suivi de RC : Myélogramme à faire en cas de RC immunologique pour définition de la RC vraie. Immunophénotype plasmocytaire à faire en cas de RC pour définition de la RC stricte.

La rechute de la maladie doit être évoquée si :

- Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses.
- Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l (115mg/l).
- Hémoglobine baissant de 2 g/dl.
- Créatinine repassant supérieure à 20 mg/l (177 µmol/l).
- Le composant monoclonal seul (réapparition d'un pic monoclonal s'il avait disparu ou ré-augmentation du pic) n'est pas pris en compte pour la rechute [49,165].

L'évolution globale de nos patients a été suivie sur l'état général, l'intensité de la symptomatologie douloureuse et le bilan biologique. Son appréciation était difficile à cause du nombre important des perdus de vue : 63,3% qui sont probablement décédés à domicile. Les causes de décès ne sont pas toujours précisées, parmi les causes de décès identifiées on trouve : les troubles de rythme

(ACFA, arrêt cardiaque), EP, infection pulmonaire, OAP post-transfusionnel et pancytopénie sévère secondaire à l'envahissement médullaire plasmocytaire.

Seulement 24,4% des patients sont encore suivis dans notre formation, la durée de suivi inférieure à 1 an a été notée chez 46,4%. La comprise entre 1 et 2 ans a été retrouvée chez 25,3%, la comprise entre 2 et 3 ans a été observée chez 15,1% et la supérieure à 3 ans a été rapportée chez 13,2%.

Conclusion

Le MM est une hémopathie de diagnostic souvent facile, cependant tardif avec une forte masse tumoral, qui se caractérise par son polymorphisme tout sur le plan clinique que biologique.

Les progrès réalisés dans les connaissances de la maladie ont permis une stratification thérapeutique en fonction des différents facteurs pronostiques mis en évidence, l'amélioration de la qualité de vie, l'allongement significatif de la survie globale et la transformation progressive du MM, par la suite, en maladie chronique.

De l'étude rétrospective effectuée sur 139 cas colligés au service de médecine interne entre 2004 et 2013, nous pourrions déduire que le MM au Maroc touche des sujets plus jeunes (moins de 65 ans), que la survie est faible en raison du stade avancé au diagnostic et de difficultés thérapeutiques et de surveillance.

Comme dans la littérature rapportée, la maladie atteint surtout les sujets âgés. L'âge moyen est de 60 ans, avec prédominance masculine. Les manifestations de la maladie sont dominées par les douleurs osseuses et les signes généraux. Les manifestations hématologiques et les signes neurologiques viennent respectivement en 2^{ème} et 3^{ème} position. Il convient également de relever l'agressivité du myélome multiple chez la majeure partie de nos patients, agressivité qui est corrélée au long délai de diagnostic. Ce retard s'explique par la difficulté diagnostique d'autant plus que le symptôme révélateur qui est la douleur fait le plus souvent égarer le diagnostic puisque la douleur constitue un symptôme d'emprunt de plusieurs affections qui caractérisent le côté multidisciplinaire du myélome multiple. Ceci explique que la découverte des patients se fait à un stade avancé de la maladie et parfois au cours de certaines complications.

Ceci doit constituer une mise en garde pour les praticiens contre une banalisation trop fréquente des lombalgies qui souvent ne font pas l'objet de la moindre exploration pas même la moindre radiologie.

La comparaison des particularités cliniques et paracliniques du myélome du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré la prédominance masculine et la fréquence élevée des signes neurologique, de stade III de Salmon et Durie et aussi d'ISS à III chez le groupe jeune atteints du myélome multiple.

La comparaison des particularités cliniques et paracliniques du myélome avec plasmocytome à celui sans plasmocytome a montré la prédominance des signes généraux, du syndrome anémique, du syndrome infectieux, des signes thromboemboliques, d'insuffisance rénale, de plasmocytose significative, des plasmocytes dystrophiques au myélogramme et d'ISS à III chez les patients sans plasmocytome.

La présence d'un syndrome hémorragique, une anémie, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie, une hyperprotidémie, une β_2 -microglobuline élevée et une plasmocytose médullaire supérieure à 30% ont une valeur pronostique péjorative. Nos résultats sont similaires à ceux publiés dans la littérature sauf que nous n'avons pas pu lier la présence de plasmocytome à un MM de mauvais pronostic.

La prise en charge thérapeutique est basée sur une chimiothérapie et parfois sur une radiothérapie qui est utilisée dans un but antalgique ou décompressif. Cette prise en charge doit être précoce et adéquate pour obtenir une meilleure qualité de vie.

Après des décennies de progrès minimes, les nouvelles classes médicamenteuses, immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et les anticorps

monoclonaux ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM. Ces médicaments ont un impact sur les schémas de traitement du MM et sur le devenir de la maladie elle-même.

RESUMES

Résumé

Introduction :

Le myélome multiple ou maladie de KAHLER est une affection caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne envahissant la moelle osseuse. C'est la 2^{ème} hémopathie maligne en terme de prévalence, son incidence augmente de manière importante avec l'âge Cette maladie se traduit cliniquement par un syndrome osseux, un syndrome hématologique ainsi que par des manifestations viscérales essentiellement rénales.

Buts :

Les buts de cette étude sont de revoir les profils clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de myélome multiple, de comparer les caractéristiques du myélome du sujet âgé à celui du sujet jeune, de comparer les caractéristiques du myélome avec plasmocytome à celui sans plasmocytome et de déterminer les facteurs de mauvais pronostic.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique et descriptive incluant 139 cas de myélome, colligés au service de médecine interne de CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une période allant de janvier 2004 au décembre 2013. Le diagnostic est retenu selon les critères de SWOG jusqu'à 2010 et de ceux du IMWG après.

Résultats:

L'âge moyen de nos patients est de 60 ans avec des extrêmes allant de 27 à 86 ans, avec une prédominance masculine de 55,4%.

La symptomatologie clinique est dominée par les douleurs osseuses dans 84,9% des cas, les signes généraux viennent en 2^{ème} position et sont retrouvés chez

66,2% des patients alors que le syndrome anémique fonctionnel et les manifestations neurologiques sont présentes respectivement dans 33,8% et 29,5% des cas.

Sur le plan radiologique, les lésions ostéolytiques sont présentes chez 91,3% des cas et elles sont de siège différent.

Le bilan biologique a montré une VS accélérée supérieure à 50 mm chez 85,4% de nos malades, le pic monoclonal à l'EPP est observé chez 73,2% des malades.

L'insuffisance rénale et l'hypercalcémie sont respectivement présentes dans 52,2% et 59,4% des cas alors que l'anémie est retrouvée dans 68,1%.

La plasmocytose médullaire significative est retrouvée dans 86,6% des cas. La présence d'un plasmocytome est mentionnée chez 46,8% des cas.

L'étude des principaux facteurs pronostiques du myélome multiple a montré un taux élevé de la $\beta 2$ -microglobuline chez 69,2% des malades et une hypoalbuminémie chez 77,4% des cas.

Selon la classification de Salmon et Durie, 90,5% de nos patients sont classés stade III, 6,6% stade II et 2,9% stade I et selon la classification ISS, 69,1% ont un ISS à III alors que 17,7% ont un ISS à II et seulement 13,2% ont un ISS à I.

Sur le plan thérapeutique, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction de la masse tumorale. Une rémission complète est obtenue dans 37,5% des cas, et la maladie a été progressive dans 24%. Le nombre de décès dans notre série est de 17 patients, soit 12,2%.

La comparaison du MM du sujet jeune à celui du sujet âgé a montré :

- La prédominance masculine et la fréquence du retard diagnostique chez les sujets jeunes.

- La fréquence élevée chez le sujet jeune de syndrome ganglionnaire, de signes d'hyperviscosité et de signes neurologiques, par contre le sujet âgé présente plus de fracture.
- Pas de différence entre les deux tranches d'âge concernant les autres paramètres cliniques et paracliniques.
- le stade III selon la classification de Salmon et Durie est plus fréquent chez les sujets jeunes sans différence significative.

La comparaison du MM avec plasmocytome à celui sans plasmocytome a montré :

- Les cas du MM sans plasmocytome présentent plus de signes généraux, de syndrome infectieux, de signes d'hypercalcémie, de signes thromboemboliques, d'anémie, d'insuffisance rénale, de PBJ positive, de plasmocytose significative, d'hyperuricémie, d'hyperphosphorémie, de myélome à CL, de $\beta 2$ -microglobulinémie élevée et de tassements vertébraux.
- Les cas du MM avec plasmocytome présentent plus de fractures, de signes neurologiques et de MM à IGG.

L'analyse des facteurs de mauvais pronostic a montré que la présence d'un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, une anémie, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, une hyperphosphorémie, une hyperprotidémie, une $\beta 2$ -microglobuline élevée et une plasmocytose médullaire supérieure à 30% ont une valeur pronostique péjorative.

Les résultats de notre travail sont similaires en majorité à ceux rapportés dans la littérature.

Conclusion:

Le MM est une hémopathie de diagnostic souvent facile, cependant tardif avec une forte masse tumorale et sans grandes particularités clinique et paraclinique chez le sujet jeune. La prise en charge thérapeutique est basée sur une chimiothérapie et parfois sur une radiothérapie qui est utilisée dans un but antalgique ou décompressif. Cette prise en charge doit être précoce et adéquate pour obtenir une meilleure qualité de vie.

Summary

Introduction

Kahler's disease is an affection characterised by a malignant plasmatic proliferation reaching mostly the bone marrow. It is the second blood disease in term of prevalence, its incidence increases significantly with age. This disease clinically results in a bone syndrome, an haematological syndrome as well as visceral manifestations essentially renal.

Purposes

The purposes of this study are to revise the clinical, paraclinical therapeutic and evolutionary profile of patients who are affected with multiple myeloma, to compare the characteristics of MM with young and old patient and also to compare characteristics of myeloma with plasmacytoma to that without plasmacytoma and finally to identify the poor prognostic factors.

Materials and Methods

It is an analytical and descriptive retrospective study of 139 cases of myeloma, collected in the internal medicine department of the university hospital of FEZ, spread over a period from January 2004 to December 2013. The diagnosis is selected according to the criteria of SWOG until 2010 and for those of IMWG after.

Results

The average age of our patients was 60 years with a range from 27 to 86 years with a male predominance of 55,4%.

The clinical symptomatology is dominated by bone pain in 84,9% of cases, the general signs come in the second position and are found in 66,2% of cases while the functional anemic syndrome and the neurological manifestations are present respectively in 33,8% and 29,5% cases.

On the radiological plan, the osteolytic lesions are present in 91,3% of cases and are of different seat.

The laboratory tests showed the accelerated speed of sedimentation greater than 50 mm in 85,4% of our patients, the monoclonal peak at the electrophoresis of the protein is observed in 73,2% of patients.

The renal failure and hypercalcemia are respectively present in 52,2% and 59,4% of cases while the anemia is found in 68,1%.

Significant marrow plasma cells is found in 86,6% of cases. The presence of plasmacytoma is mentioned in 46,8% of patients .

The study of the main prognostic factors of MM showed a high rate of $\beta 2$ -microglobulin in 69,2% of patients and hypoalbuminemia in 77,4% of cases.

According to classification of Salmon and Durie, 90,5% of our patients are classified stage III, 6,6% stage II et 2,9% stage I and according to classification ISS , 69,1% have ISS III while 17,7% have ISS II and only 13,2% have ISS I .

On the therapy level, the type of chemotherapy is chosen according to the age and tumor mass. The complete remission is obtained in 37,5% of cases and the disease was progressive in 24%. The number of deaths in our series is of 17 patients, or 12,2%.

The comparison of MM with young and old patient showed :

- The male predominance and the frequency of late diagnosis at young patients.
- The high incidence in young adult lymph node syndrome, hyperviscosity signs and neurological signs, against the aged patient has more fracture.
- No difference between the two age brackets for other clinical and paraclinical parameters.

The comparison of MM with plasmacytoma to that without plasmacytoma showed :

- The cases of MM without plasmacytoma present more general signs, infectious syndrome, signs of hypercalcemia, thromboembolic signs, anemia, renal failure, the positive Proteinuria of BJ, significant marrow plasma cells, hyperuricemia, hyperphosphataemia, light chain multiple myeloma CL , the high β_2 -microglobulin and the vertebrals settlement.
- The cases of MM with plasmacytoma present more fracture, neurological signs and IGG myeloma.

The analysis of poor prognostic factors has shown that the presence of anemic syndrome, haemorrhagic syndrome, anemia, renal failure, hypercalcemia, hyperphosphatemia, hyperprotidemia, high β_2 -microglobulin and marrow plasma cells greater than 30% have a prognostic value pejorative.

The results of our study are similar to those reported in the majority in literature.

Conclusion

MM is often easy diagnostic blood disease, but late with high tumor mass and without great clinical and paraclinical features in young patients. The therapeutic management is based on chemotherapy sometimes on radiation which is used in analgistic purpose or decompressive .

This support must be early and adequate to achieve a better quality of life.

ملخص

تقديم :

يعتبر النقيوم المتعدد أو مرض كهلر علة تتميز يتكاثر المصورية الخبيثة التي تصيب النخاع العظمي وهو ثاني سرطان دم من ناحية الإنتشار، عدد الحالات يرتفع بنسبة مهمة مع التقدم في السن. يظهر هذا المرض سريريا على شكل متلازمة عظمية و متلازمة دموية و طذا تظاهرات حشوية وخاصة كلوية.

الأهداف:

من أهداف هذه الدراسة، مراجعة الجانب السريري، الأسري، العلاجي و التطوري للمرضى المصابين بالنقيوم المتعدد، مقارنة خصائص النقيوم عند المرضى الشباب و المسنين، مقارنة خصائص النقيوم المصاحب لورم البلازماويات بالنقيوم غير المصاحب لورم البلازماويات و أخيرا تحديد عوامل النذير السيئ.

المواد و الأساليب:

هي دراسة رجعية تحليلية و وصفية ل 139 حالة إصابة بالنقيوم، بمصلحة الطب الباطني في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، ممتدة من يناير 2004 إلى دجنبر 2013، وكان التشخيص يعتمد على شروط مجموعة SWOG إلى غاية سنة 2010 و بعدها على شروط IMWG.

النتائج:

متوسط السن عند مرضانا هو 60 سنة، بحدين من 27 سنة إلى 87 سنة كما نلاحظ غالبية ذكورية بنسبة 55,4%.

يهيمن على المظاهر السريرية آلام العظام بنسبة 84,9%، وتأتي العلامات العامة في المرتبة الثانية بنسبة 66,2% في حين أن متلازمة فقر الدم الوظيفي و التظاهرات العصبية كانت حاضرة على التوالي بنسب 33,8% و 29,5% .

على المستوى الإشعاعي كانت آفات الإنحلال العظمي حاضرة بنسبة 91,3% وفي مواضع مختلفة.

أظهرت الحويلة الحيوية ارتفاع سرعة التفل لأكثر من 50mm عند 85,4% من مرضانا، وقد

لوحظ وحيدة النسيلة الذروة في الكهربى لبروتينات البلازما في 73,2% من المرضى.

الفشل الكلوي وفرط كالسيوم الدم موجودة على التوالي في 52,2% و 59,4% من الحالات، في حين وجدت على فقر الدم في 68,1%.

تم العثور على خلايا البلازما الحبل الشوكي بنسبة هامة في 86,6% من الحالات .وذكر وجود ورم البلازماويات في 46,8% من الحالات.

أظهرت دراسة عوامل النذير الرئيسية النقيوم المتعدد نسبة عالية من $\beta 2$ المكروغلوبولين في 69,2% من المرضى ونقص ألبومين الدم في 77,4% من الحالات.

وفقا لتصنيف Salmon و Durie، صنف 90,5% من مرضانا في المرحلة الثالثة، 6,6% في المرحلة الثانية و2,9% في المرحلة الأولى، ووفقا لتصنيف الدولي ISS، فإن 69,1% صنفوا في ISS الثالث بينما كان 17,7% في ISS الثاني، وكان 13,2% فقط في ISS الأول.

على المستوى العلاجي، فقد تم اختيار نوع العلاج الكيميائي على أساس الفئة العمرية وحسب كتلة الورم . تم الحصول على استجابة كاملة في 37,5% من الحالات، وكان هذا المرض يتطور تدريجيا في 24% من الحالات. عدد الوفيات في سلسلتنا بلغ 17 مريضا، أي 12,2%.

وقد أظهرت المقارنة بين النقيوم المتعدد عند الشباب منه عند كبار السن:

-هيمنة الرجال وتواتر التشخيص المتأخر عند الشباب.

-لوحظ عند الشباب ارتفاع معدل متلازمة العقدة الليمفاوية ، علامات فرط اللزوجة والأعراض العصبية بينما عند كبار السن لوحظ المزيد من الكسور.

-لا فرق بين الفئات العمرية فيما يخص باقي المعلومات السريرية والمخبرية.

-المرحلة الثالثة وفقا لتصنيف Salmon و Durie هو أكثر شيوعا عند الشباب مع عدم وجود فرق كبير.

أظهرت مقارنة خصائص النقيوم المصاحب لورم البلازماويات بالنقيوم غير المصاحب لورم البلازماويات :

-أن في حالات النقيوم دون ورم البلازماويات تظهر أكثر علامات عمومية و المتلازمة المعدية،

وعلامات فرط كالسيوم الدم، وعلامات الانصمام الخثاري، و فقر الدم، والفشل الكلوي، وتحليلة PBJ إيجابية، و

خلايا البلازما الحبل الشوكي بنسبة هامة ، وفرط حمض يوريك الدم، وفرط فسفاتاز، ونقيوم السلاسل الخفيفة، ونسبة $\beta 2$ المكروغلوبولين عالية و تسويات العمود الفقري.

- أن في حالات النقيوم مع ورم البلازماويات يحصل المزيد من الكسور، والأعراض العصبية والنقيوم من نوع IGG.

وأظهر تحليل عوامل النذير السيئ أن وجود متلازمة فقر الدم، ومتلازمة نزفية، وفقر الدم، والفشل

الكلوي، وفرط كالسيوم الدم، وفرط فسفاتاز، و فرط بروتين الدم ، وارتفاع $\beta 2$ المكروغلوبولين و خلايا

البلازما الحبل الشوكي بنسبة تفوق 30% لديهم قيمة النذير السيئ.

نتائج عملنا تتشابه في معظمها بتلك التي ذكرت في الأدبيات.

الخلاصة:

يعتبر النقيوم المتعدد مرض الدم سهل التشخيص غالبا، ولكن في وقت متأخر مع كتلة ورم عالية ودون

خصوصيات السريرية واسريرية الكبرى عند المرضى الشباب .وتستند الإستراتيجية العلاجية على العلاج

الكيميائي وأحيانا يستخدم العلاج الإشعاعي بهدف مسكن أو ازالة الضغط عن الفقرات .يجب أن يكون هذا

العلاج في وقت مبكر وكاف للحصول على نوعية أفضل من الحياة.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation

Identification du patient

Nom : _____ Prénom : _____
Sexe : ☐ M ☐ F
Age : _____ ☐ âgé ≥ 65 ☐ jeune < 65
Profession : ☐ Agriculteur ☐ Autre : _____
Lieu de résidence : _____
N° d'ordre : _____
Date d'hospitalisation : _____
Motif d'hospitalisation : _____
Mode d'admission : ☐ consultation ☐ urgences ☐ référé
ATCD :
☐ Obésité ☐ HTA ☐ Diabète ☐ MGUS
☐ ATCD toxiques : ☐ Tabagisme ☐ Pesticides ☐ Autres : _____
☐ ATCD familiaux : _____
☐ Autres : _____
Date de début des symptômes : _____
Date de diagnostic : _____

Signes cliniques

Sd osseux : ☐ Douleurs osseuses, *Siège* : ☐ axial ☐ périphérique ☐ diffuse
Horaire : ☐ inflammatoire ☐ mécanique ☐ mixte
☐ Fracture pathologique
☐ Tuméfactions osseuses, *Siège* : _____

Sd hématologique :

☐ Sd anémique : ☐ Asthénie ☐ Pâleur ☐ Dyspnée ☐ Palpitations
☐ Sd hémorragique : ☐ Epistaxis ☐ Gingivorragie
☐ Hgie digestive ☐ Purpura
☐ Sd infectieux : *Siège* : ☐ Urinaire ☐ Pulmonaire ☐ Septicémie
Récidivant : ☐ Non ☐ Oui
☐ Sd gg : ☐ ADP ☐ SPMG ☐ HPMG

Sx généraux : ☐ Fièvre ☐ Amaigrissement

Sx d'hyperviscosité :

☐ Neurosensorielles : ☐ Tr visuels ☐ Tr auditifs
☐ Neuropsychiques : ☐ Céphalées ☐ Vertiges
☐ Convulsions ☐ Trouble de conscience

☐ Hémorragiques : ☐ Epistaxis ☐ Purpura ☐ Hgies digestives

Sx neurologiques :

- ☐ Sciatalgies, Cruralgies
- ☐ Compression médullaire, *siège* :
- ☐ Neuropathies périphériques
- ☐ Signes méningés ☐ Paralysie des nerfs crâniens

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

Sx thromboemboliques : ☐ TVP ☐ EP ☐ AVC

Sx d'amylose : ☐ sd œdémateux ☐ Macroglossie ☐ Insuffisance cardiaque

☐ Sd du canal carpien ☐ Neuropathie périphérique

Autres à préciser :

Bilan

Biologique

☐ NFS :

Hb= VGM= CCMH= Ht =
GB= Lym= PN= PLQ=

☐ Hémostase : TP = TCA =

☐ VS= ☐ CRP=

☐ Na = ☐ K = ☐ Urée = ☐ créatinine = ☐ acide urique =

☐ Protéinurie de Bens-Jones : ☐ Positive ☐ Négative

☐ PU de 24h : ☐ Positive ☐ Négative

☐ Calcémie = ☐ phosphorémie = ☐ Protides =

☐ GOT= ☐ GPT= ☐ Gamma GT=

☐ BILT= ☐ Chol T= ☐ TG=

☐ Bilan infectieux : ☐ ECBU =
☐ Hémoculture =

☐ EPP sanguine : ☐ Normale

☐ Anormale : Alpha 1 : Alpha 2 : Beta 2 : Gamma :

☐ IEPP sanguine: ☐ Non excréteur

☐ Sécrétant :

- *Type d'Ig* : ☐ G ☐ A ☐ M ☐ D ☐ E ☐ chaînes légères
- *Type CL* : ☐ Kappa ☐ Lambda ☐ Non fait

☐ Dosage plasmatique des CLL : ☐ *Kappa* :
☐ *Lambda* :

□ *Rapport k/l :*

- Myélogramme :

- Infiltration : ☐ Normale ☐ <10% ☐ 10-30% ☐ 30-60% ☐ >60%
- Morphologie des plasmocytes : ☐ Mature ☐ Immature
☐ Pré-plasmocytes ☐ Plasmoblastes

☐ **BOM :**

- Biopsie des lacunes osseuses :

- Biopsie du processus tumorale :

- Facteurs pronostiques :

- ☐ Albumine = ☐ $\beta 2$ micro globuline = ☐ LDH =
☐ Cytogénétique : ☐ Normale
 ☐ Anormale, *Type* :

Radiologique

- Bilan osseux

- ☐ Rx de crâne ☐ Rx thoracique ☐ Rx des os longs
☐ Rx de rachis ☐ Rx de bassin ☐ TDM ou IRM médullaire

- *Type de lésion:*
 - ☐ Déminéralisation diffuse ☐ Tassements
 - ☐ Compressions médullaires
 - ☐ Ostéolyses, *Siège :*
 - ☐ Ostéocondensation, *Siège:*
 - ☐ Fractures, *Siège :*
 - ☐ Plasmocytome osseux, *Siège :*

☐ Radiographie pulmonaire : ☐ Atteinte médiastinale

- ☐ Atteinte parenchymateuse
- ☐ Atteinte pleurale
- ☐ Cardiomégalie

- ECG : □ Troubles du rythme

- Troubles de conduction

- Troubles de repolarisation

- Hypertrophie des cavités

□ FO

- Echographie cardiaque

- Stade classification SALMON et DURIE ☐ I ☐ II ☐ III
- Stade classification ISS ☐ I ☐ II ☐ III

Traitement

Chimiothérapie : 1ère ligne :

- ☐
- Alexanian
- ☐
- VAD
- ☐
- VMCP
- ☐
- MPT
- ☐
- MPV
- ☐
- MDT

Chimiothérapie 2ème ligne :

- ☐ DCEP ☐ CDT ☐ VDT ☐ Autres

Traitement d'entretien

- ☐ Thalidomide ☐ bortézomib ☐ lénalidomide ☐ Autres

Autres traitements

- ☐ Greffe de moelle ☐ Greffe des cellules souches
- ☐ Traitement symptomatique : ☐ biphosphonates ☐ Transfusion
- ☐ Plasmaphérèse ☐ Hémodialyse
- ☐ Traitement Neurochirurgical ☐ Antalgiques
- ☐ Radiothérapie
- ☐ Abstention thérapeutique

Evolution

Evolution sous traitement

- ☐ Réponse complète stricte ☐ Réponse complète
- ☐ Très bonne réponse partielle ☐ Réponse partielle
- ☐ Maladie stable ☐ Maladie progressive : ☐ Rechute
- ☐ Réfractaire

Evolution au long cours :

- ☐ Décédé ☐ toujours suivi ☐ perdu de vue

Cause de décès :

Annexe 2

Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales IMWG

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

Les critères CRAB, indépendants de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie :

- C pour hypercalcémie (≥ 11 mg/dL ou $\geq 2,75$ mmol/L) ;
- R pour insuffisance rénale (créatininémie > 177 μ mol/L ou > 20mg/L) ;

- A pour anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- B pour lésions osseuses (Bone lesions) : au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique.
- Autres : infections bactériennes (> 2 épisodes/an) ou amylose ou hyperviscosité symptomatique [11].

Annexe 3

International Staging System (ISS)

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

Annexe 4

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

Annexe 5

Critères de réponse thérapeutique (IMWG)

Réponse complète (RC)	▪ IF du sérum et des urines négative ou ratio CLL normal si absence de composant monoclonal détectable et ▪ Disparition de tout plasmocytome des tissus mous et ▪ Plasmocytose médullaire < 5%
Réponse complète stricte	▪ Critères de RC et ▪ Ratio CLL normal et ▪ Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence
Très bonne réponse partielle (TBRP)	▪ Ig monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse ou ▪ Réduction de ≥ 90 % de l'Ig monoclonale sérique (ou de la CL sérique) et l'Ig monoclonale dans les urines < 100 mg/j
Réponse partielle (RP)	▪ Réduction ≥ 50 % de l'Ig monoclonale sérique et ▪ Réduction ≥ 90 % de l'Ig monoclonale dans les urines ou < 200 mg/j. ▪ Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de CLL sériques. ▪ Si l'Ig monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de plasmocytose médullaire, si initialement ≥ 30 %. ▪ En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP, RP ou MP

Maladie en Progression(MP)	▪ Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue: - De l'Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5\text{g/dl}$) et/ou - De l'Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être $\geq 200\text{mg/j}$) et/ou - De CLL si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être $> 100\text{ mg/l}$) et/ou - De plasmocytose médullaire (le % absolu doit être $\geq 10\%$) ▪ Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants. ▪ Apparition d'une hypercalcémie $> 115\text{ mg/l}$ attribuable à la prolifération plasmocytaire.
-----------------------------------	---

Annexe 6

Exemples de Protocoles de première ligne

MPT

(Thalidomide Melphalan Prednisone): J1=J28 à J42.

MELPHALAN 0,25 mg/kg/j J1 à J4 po.

- Sujets âgés >75 ans 0,2 à 0,18 mg/kg/j J1 à J4 po.

CORTANCYL 2 mg/kg/j J1 à J4 po.

THALIDOMIDE 100 mg/j po en continu.

VMP

(Velcade Melphalan Prednisone) : J1=J35.

VELCADE 1,3 mg/m²/j J1, J8 J15, J22 IV.

MELPHALAN 0,25 mg/kg/j J1 à J4 po.

- Sujets âgés >75 ans 0,2 à 0,18 mg/kg/j J1 à J4 po.

CORTANCYL 2 mg/kg/j J1 à J4 po.

VTD

(Velcade Thalidomide Dexaméthasone) : induction J1=J21.

VELCADE 1 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

DECTANCYL 40 mg/j J1 à J4 po.

THALIDOMIDE 100 mg/j po en continu.

(Velcade Thalidomide Dexaméthasone) : consolidation J1=J28.

VELCADE 1 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

DECTANCYL 40 mg/j 1/sem.

THALIDOMIDE 100 mg/j po en continu.

MEL200 (autogreffe)

MELPHALAN 200 mg/m² J-2 IV sous hyperhydratation.

Ré injection des CSH J0 IV.

1 ou 2 intensifications thérapeutiques.

VCD

(Velcade Endoxan Dexaméthasone) : J1=J35.

VELCADE 1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 IV.

ENDOXAN 300 mg/m² (500 mg max) J1 J8 +/-J15 IV.

DECTANCYL 40 mg/semaine.

MD

(Melfalan Dexaméthasone) amylose : J1=J28.

MELPHALAN 11 mg/m² J1 à J4 po.

DECTANCYL 40 mg/m² J1 à J4 po.

PAD

(Velcade Adriamycine Dexaméthasone) : J1=J22.

VELCADE 1,3 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

ADRIBLASTINE 36 mg/m² J1 IV.

DECTANCYL 40 mg J1 J4 J8 J11 po.

Exemples de Protocoles de rechute

VRD

(Velcade Revlimid Dexamethasone): J1=J21.

VELCADE 1 mg/m² IV – J1 J4 J8 J11.

REVLIMID. 25 mg/j po 3 semaines sur 4

DECTANCYL 40 mg/j po J1 J4 J8 J11.

VMD

(Velcade Melphalan Dexaméthasone): J1=J28.

VELCADE 1,3 mg/m²/j J1 J4 J8 J11 IV.

DECTANCYL 40 mg/j J1 à J4 po

MELPHALAN 0,25 mg/kg J1 à J4 po.

REV-DEX

(Revlimid Dexamethasone) : J1=J28

REVLIMID 25 mg/j po 21 jours par mois.

- Dose adaptable : REV 15 mg/j po 21J/mois.

DECTANCYL 40 mg/j J1 J8 J15 J22 po.

- Dose adaptable : DEX 20 mg po par semaine.

CTD

(Endoxan Thalidomide Dexaméthasone): J1=J28

ENDOXAN 300 mg/m² IV J1 J8 J15 ou 100 mg po J1 à J15.

THALIDOMIDE 100 mg/j po en continu.

DECTANCYL 40 mg po J1 J8 J15 J21.

VAD

(Vincristine Adriamycine Dexaméthasone) classique (IVC): J1 = J28.

ONCOVIN 0,4 mg/j J1 à J4 IVC.

ADRIBLASTINE 9 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

DECTANCYL 40 mg/j J1 à J4 po.

VD

(Velcade Dexaméthasone): J1 = J21

VELCADE 1,3 mg/m²/j J1 J4 J8 J11 IVD.

- Adaptation de doses: 1 mg/m² ou 0,7 mg/m² suivant les effets secondaires.
- ATTENTION à la NEUROPATHIE.

DECTANCYL 40 mg/j J1 à J4 po.

- Adaptation de doses: DEX 40 ou 20 mg po par semaine.

DCEP

(Dexamethasone Endoxan VP16 Cisplatine): J1 = J28.

ENDOXAN 400 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

CISPLATINE 15 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

ETOPOSIDE 40 mg/m²/j J1 à J4 IVC.

DECTANCYL 40 mg/j J1 à J4 po.

VMCP

(Vincristine Melphalan Cyclophosphamide Prednisone) : J1 = J21

ONCOVIN 1 mg/m² J1 IV.

MELPHALAN 5 mg/m²/j J1 à J4 po.

ENDOXAN 100 mg/m²/j J1 à J4 po.

CORTANCYL 60 mg/m²/j J1 à J4 po.

BVAP: J1=J21

ONCOVIN 1 mg/m² J1 IV.

BICNU 25 mg/m² J1 IV.

ADRIBLASTINE 25 mg/m² J1 IV.

CORTANCYL 60 mg/m² J1 à J4 po.

VTD-PACE : J1=J28

VELCADE 1 mg/m² J1 J4 J8 J11 IV.

THALIDOMIDE 200 mg J1 à J4 po.

DEXAMETHASONE 40 mg J4 à J7 po.

CISPLATINE 10 mg/m² J1 à J4 IV.

ADRIAMYCINE 10 mg/m² J4 à J7 IV.

ENDOXAN 400 mg/m² J1 à J4 IV.

ETOPOSIDE 40 mg/m² J1 à J4 IV.

BP: J1=J28

BENDAMUSTINE 120 mg/m² J1 J2 IV.

PREDNISONE 60 mg/m² J1 à J4 IV ou po.

BTP : J1=J28

BENDAMUSTINE 60 mg/m² J1, J8, J15 IV

THALIDOMIDE 50 mg/j J1 à J28 po.

PREDNISONE 100 mg J1, J8, J15, J22 po.

VBD ou VBP : J1=J28

VELCADE 1,3 mg/m² J1 J8 J15 J22 IV.

BENDAMUSTINE 70 mg/m² J1, J8 IV.

DECTANCYL 20 ou 40 mg J1 J4 J8 J11 po.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. Latger-Canard, Lise Morlon. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Service d'Hématologie Biologique CHU de Nancy Thèse 2010.
- [2] Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. New England Journal of Medicine. 1997; 336: 1657–1664.
- [3] Berenson James R. Biology and management of Multiple myeloma humana Press. 2004. ISBN 0–89603–706–1.
- [4] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21—33.
- [5] X. Leleu, T. Facon. Traitement du myélome multiple. La Revue de médecine interne 34S (2013) A11–A15.
- [6] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412—20.
- [7] Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS (2004). Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. American Journal of Clinical Pathology, 121:482–488.
- [8] Zhuang J, Da Y, Li H, Han B, Zhu T, Chen M, Duan M, Xu Y, Zhao Y, Shen T, Zhou D. Cytogenetic and clinical risk factors for assessment of ultra high-risk multiple myeloma, Leukemia Research (2013).
- [9] British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum. Guidelines on the Management and Diagnosis of Multiple Myeloma Sept 2010.
- [10] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC.

- [11] The International Myeloma Working Group (IMWG) (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 121:749–757.
- [12] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.
- [13] Hervé Volland, M. AIT MEBAREK. Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps monoclonaux humains. Thèse 2012 version 1–2 juin 2013. Université Paris–Sud. Faculté de pharmacie CHATENAY–MALABRY.
- [14] LeBien TW & Tedder TF (2008) B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112:1570–1580.
- [15] Sophie Ezine, Jean–François Bach. Physiologie et différenciation des cellules lymphoïdes. *Hématologie* [13–013–A–10] (1993).
- [16] Jacques–Eric Gottenberg – Xavier Mariette : Université Paris–Sud 11. Immunopathologie pour le praticien Chapitre 3.
- [17] Bernard Klein, Thierry Rème, Jérôme Moreaux. Rôle des membres de la famille BAFF/APRIL dans le myélome multiple : Implications physiopathologiques et intérêt thérapeutique. Thèse 2006 version Février 2007. Faculté de Médecine de Montpellier.
- [18] Marcel Deckert, Claude Desnuelle, Emilien Delmont. Neuropathies périphériques et Hémopathies B : de l'étude clinique des neuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM à activité anti–MAG au mécanisme de mort cellulaire induit par le Fingolimod (FTY720) dans les hémopathies B. Thèse 2013 Version janvier 2014. Université Nice–Sophia–Antipolis.

- [19] Pr Azami El Idrissi. Cours d'immunologie de deuxième année. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- [20] Burmester GR & Pezzutto A (2005) Développement et différenciation des lymphocytes B. In: Atlas de poche d'immunologie. Bases, analyses biologiques, pathologies. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. p.22-35
- [21] Guy Laurent, Pauline Gravelle. Influence de l'organisation tridimensionnelle des cellules de lymphome folliculaire sur l'expression génique: Contribution à la caractérisation des mécanismes d'échappement immunitaire et de chimiorésistance. Thèse 2013. Université Toulouse III Paul Sabatier
- [22] Melchers F, ten Boekel E, Seidl T, Kong XC, Yamagami T, Onishi K, et al. Repertoire selection by pre-B-cell receptors and B-cell receptors, and genetic control of B-cell development from immature to mature B cells. Immunol Rev. 2000;175:33-46.
- [23] Medina F, Segundo C, Campos-Caro A, Gonzalez-Garcia I, Brieva JA (2002) 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, 99:2154-2161.
- [24] Shapiro-Shelef M & Calame K (2005) Regulation of plasma-cell development. Nature Reviews Immunology, 5:231-242.
- [25] Jegou G, Robillard N, Puthier D, Amiot M, Accard F, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Pellat-Deceunynck C (1999) Reactive plasmocytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. Blood, 94:701-712.

- [26] Bataille R, Jigo G, Robillard N, Barille-Nion S, Harousseau JL, Moreau P, Amiot M, Pellat-Deceunynck C (2006) The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of “many and multiple myelomas” and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*, 91:1234–1240.
- [27] Jourdan M, Caraux A, De Vos J, Fiol G, Larroque M, Cognot C, Bret C, Duperray C, Hose D, Klein B (2009) An in vitro model of differentiation of memory B cells into plasmablasts and plasma cells including detailed phenotypic and molecular characterization. *Blood*, 114:5173–5181.
- [28] Pellat-Deceunynck C & Bataille R (2004) Normal and malignant plasma cells: proliferation, differentiation, and expansions in relation to CD45 expression. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 32:293–301.
- [29] Communication de D. Bouscary, (hôpital Cochin, Paris), lors des 52es Journées de biologie clinique de Necker, Paris, janvier 2010. *Rev OptionBio* | lundi 22 novembre 2010 | n° 445.
- [30] Dr Murielle Roussel, Dr Thomas Gastinne, Dr Xavier Leleu. Myélome multiple des os. *La Revue de Praticien (Paris)* 2009 Vol. 59, I-10: 1143–1152.
- [31] Bataille R, Klein B. Plasmocytomes humains de la biologie à la Clinique. *Nouv Rev Fr Hématol*, 1993 ; 35 : 179–182
- [32] Forrett-Kaminsky M.C, Scherer C, Platini C, Boujan F. Paralysie isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myeloma multiple. *La Revue de Neurologie (Paris)*, 1991 ; 147 (3) : 238–239.
- [33] Zandeck M, Facon T, Lai J.C. Myélome multiple et gammopathies monoclonales idiopathiques : cytogénétique, contenu en ADN et fluorescence in situ après hybridation (FISH) *Hématologie*, Mai-Juin 1996 ; 2 (3) : 237–245.

- [34] Lai. J L, Genevieve F, Zandecki M. Cytogénétique des hémopathies malignes: actualités. Bulletin de Cancer 1999 ; 86 (1) : 23–28.
- [35] Berenson J.R. Etiology of Multiple myeloma: what' new. Seminar in Oncology, (October) 1999; 26 (5), suppl 13:2–9.
- [36] B. Klein, Anne Catherine Sprynski. Rôle du système IGF–1/insuline dans le myélome multiple. Thèse 2009. Faculté de Médecine de Montpellier.
- [37] Bartl R, Frisch B. Signification Clinique de la biologie médullaire et de la morphologie des plasmocytes dans le MM et MGUS. Pathologie Biologie, 1999 ; 47 (2) : 158–168.
- [38] Foncesca R, M D, Coignet L.J.A. Cytogènetic Abnormalities in Multiple myeloma. Hematology Oncology Clinics of North America, 1999; 18 (6): 1169–1180.
- [39] Rajkumac S.V, M D, Greipp P.R. Prognostic factors in Multiple myeloma. Hematology Oncology Clinics of North America, 1999; 18 (6): 1295–1316.
- [40] Immunophénotypic and DNA content characteristics of plasma cellsin m multiple myeloma and monoclonal gammopathie of undetermined significance. Pathology Biology, 1999; 47 (2): 119–127.
- [41] Anderson K. Advances in the Biology Multiple myeloma: Therapeutic Applications. Seminars in Oncology, (October) 1999; 26 (5), Suppl 13: 10–22.
- [42] Bruno B., Giaccone L., Rotta M., Anderson K. and Boccadoro M. (2005) Novel targeted drugs for multiple myeloma: From bench to Bedside Leukemia. 19 (10): 1729–38.
- [43] Pr Christian Berthou Myélome multiple, 6 décembre 2004.
<file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm>

- [44] Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD (2006) Chemokines in multiple myeloma. *Experimental Hematology*, 34:1289–1295.
- [45] Barille–Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J, Kuehl WM, Shaughnessy J, Tricot G (2003) Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book*:248–278.
- [46] Harousseau JL, Shaughnessy J, Richardson P (2004) Multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book*:237–256.
- [47] Roodman GD (2009) Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 23:435–441.
- [48] American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2014*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014.
- [49] Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. *Myélome multiple Guide – Affection de longue durée* 2010.
- [50] Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007 ; 120 Suppl 12 : 40–61.
- [51] Rayelle Itoua Maïga .Étude sur la différenciation in vitro de lymphocytes B humains en plasmocytes Microenvironnement et caractérisation des plasmocytes générés. Mémoire 2013. Université LAVAL, Québec, Canada.
- [52] Hurez D. Epidémiologie des gammopathies monoclonales. *La Revue de Praticien* (Paris) 1993 ; 43 (3) : 271–274.

- [53] A. Bouataya, S. Hizema, Y. Ben Youssef, F. Sayaria, N. Brahama, A. Khélif , M. Kortas Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, 30—35.
- [54] Anne Cairoli, Michel André Duchosal. Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. Forum Med Suisse 2013;13(38):746–751.
- [55] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23–47.
- [56] Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997; 6: 49–56.
- [57] Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention, 2nd edn. New York: Oxford University Press; 1996: 946–970.
- [58] Kyle.R.A, M.D. Multiple myeloma: Review of 869 cases Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29–40.
- [59] Bataille R, Donadio D, Morlock G. Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades.
- [60] B. Grosbois, T. Facon et al. Prise en charge du myélome multiple en France en 2011 : résultats de l'étude Mymosa. La Revue de médecine interne 33S (2012) S1–S53
- [61] 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).

- [62] M. Mourtalla. Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse 2001.
- [63] Ben Abdeladhim A, Aissaoui B., Ben Othman T. Myélome multiple. Données étiologiques générales (68 cas). Anomalies protidiques sériques et / ou urinaires (67 cas). La Tunisie médicale, octobre 1989 ; 67 (10) :: 607–612.
- [64] M. A. Bekadja. Approches épidémiologiques en Algérie : Myélome multiple. Revue algérienne d'hématologie, n°00–Mars 2009 : 10–13
- [65] Benyaich I Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.
- [66] Rachid .M, Bekkali , Tazi I, Oukkache .B, Moutiqui .T, Quessar. A, Benchekroun .S. Myélome multiple à propos de 203 cas.
- [67] S. Vincent Rajkumar. Dyscrasies plasmocytaires. Cecil Medicine Cancérologie ©2013, Elsevier Masson SAS. Chapitre 12 :125–140.
- [68] ROSEAU G. Myélome multiple asymptomatique. Comment prévoir l'évolution ? Presse Méd. 1993, 22, (22) : 1028.
- [69] Bisagni–Faure A, Ravaud B, Amor R. Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. La Revue de rhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485–486.
- [70] S. Elherrar, M. Benzakour, H. Bouziane, K. Echchilali, M. Moudatir, F.Z. Alaoui, H. Elkabli Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne . Rev Med Interne 2013;10:160.
- [71] Brigitte Ranque, Ophélie Lefebvre. Prise en charge d'une découverte d'une gammopathie monoclonale en ville par le médecin généraliste. Thèse 2013. Faculté de médecine Paris 6.

- [72] Arrar L Myélome multiple à propos de 121 cas, thèse de Médecine, N°201, 1999 Casablanca.
- [73] 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
- [74] Bataille R Plasmocytomes humains. Diagnostic et pronostic EMC : Hématologie, 13-014-C-10, 1994.
- [75] Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma The New England Journal of Medicine 2011:1046-60.
- [76] Harousseau J.L. Myélomes.La Revue du Praticien (Paris), 1995; 45: 540-546.
- [77] Monconduit M, Le Loet X. Le Myélome multiple. EMC .H.I.R (Paris- France) sang 13014 A10 ; 7-1989 ; 14P.
- [78] Bauduer F, Delmer A. Myélome multiple et manifestations osseuses. Place du clodronate. Bulletin de Cancer, 1996 ; 83 : 542-547.
- [79] Mrabet R & coll Myélome multiple rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992-2003) en Algérie. Hématologie CHU Oran.
- [80] Le Loet X. Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353-1360.
- [81] Bataille R., Alexandre C.H. , Chappard D. L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme. Rev. rhum. 1993, 60, (4), 261-265.
- [82] Blade J, M D, Liama P.F, Bosch F. Renal failure in multiple myeloma. Arch Intern Med, 1998; 158: 1889-1893.

- [83] Pizzutip, Pertuiset E. Localisations neuroméningées du myélome multiple. Annales de Médecine Interne, 1997 ; 18 : 646–651.
- [84] Boukhiri I. Le myélome multiple en médecine interne (83 cas) Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.
- [85] Francçoise Debiais.
Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes ». Revue du rhumatisme monographies 79 (2012) 227–232.
- [86] Roux C, Femand J.P. Manifestations articulaires des gammopathies monoclonales. Annales de Médecine Interne, 1995 ; 146 (4) : 268–271.
- [87] Legoas F., Mougnot B., Mignon F., Ronco P. Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome. Rev. Prat. (Paris) 1993, 43, (q3) : 307–317.
- [88] Perez–Persona E, Vidriales MB, Mateo G. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood 2007;110:2586–92.
- [89] Pascaud F., Tavernier C. Lavault F., Mallefert J. F., Strauss J. Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques. Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577–2581.
- [90] Chassande B., Leger J.M. Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. Rev Prat. (Paris) 1993, 43 : 3.
- [91] Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol. 1998;16(2):593–602.

- [92] Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:487-93.
- [93] Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma* 2003 ;1(suppl.4) :S23-9.
- [94] Ben Abdeladhim A, Aissaoui B. Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale*, juin/juillet 1988 ; 66(6/7) : 521-526.
- [95] Casassus P. Myélomes : physiopathologie, diagnostic, évolution. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1998 ; 48: 2039-2044.
- [96] Thierry Facon. Myélome multiple des os. Service des maladies du sang, hôpital Huriez, CHRU, 59037 Lille Cedex. *La revue du praticien* 2002 , 52 : 63-70.
- [97] Abdelmoula. J, Messedi N. , K A A Bachi N., Haonet S. Sellami S., Mebazaa. A Diagnostic des myélomes à chaînes légères lambda par immunofixation chez un malade présentant une amylose synoviale. *Sem. Hôp. Paris*, 1993, 69, (11) ; 321-326.
- [98] Becq-Giraudon B., Bontoux D. Lefevre J. P. et Sudre Y. Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie. *Ann. méd interne*, 1983, 134, (6), 563-568.
- [99] O. Decaux, A.Karras. Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales. *La revue de Médecine interne* volume 30, Issue 12, Décembre 2009, pages 1080-1083.

- [100] Marschall S. Runge, MD, PhD, Chairman, Department of Medicine, The University of North Carolina, School of Medicine, Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique. Netter's Internal Medicine, 2nd edition.
- [101] Eric Moumas, William Hanf , Estelle Desport , Julie Abraham et al. Actualités dans le traitement du myélome avec insuffisance rénale. Néphrologie & Thérapeutique 7 (2011) 457-466.
- [102] Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J. Renal function in newlydiagnosed multiple myeloma: ademographicstudy of 1353 patients. Eur J Haematol 1994;53:207—12.
- [103] Burnat P., Lebrumant-Payen C., Vest P. Le myélome à chaînes légères : diagnostic biologique. Eurobiol. 1993, 27, (208) : 361-368.
- [104] Le Goas F, Mougenot B, Mignon F. Complications rénales tubulo-interstitielles du myélome. La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 307-313.
- [105] Cohen D.J., Sherman W. H., Osserman E. F. et Appel G. B. Acute renal failure in patients with multiple myeloma. Am. J. med., 1984, 76, (2) : 247-256.
- [106] Renier J.C. Les compressions médullaires du myélome. Etude de 10 observations. Rev. rhum., 1984, 51, (4) : 193-196.
- [107] Vallat J.M, Akani F. Neuropathies périphériques et hémopathies. La Revue de Médecine Interne, 1993; 14: 841-850.
- [108] Kaltwasser Ph, Sauger F. Intérêt du dosage de la β 2-microglobuline dans la surveillance des myélomes. La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359-363.

- [109] Leger J.M, Vaunaise J. Polyneuropathy associated with Ig M monoclonal gammopathy: a review. *Nouv Rev Fr Haematol*, 1990; 32: 303–306.
- [110] Raffoux E. Vaccination antidiotypique dans le myélome après autogreffe. *Hématologie*, juillet–août 1999 ; vol 5, N°4.
- [111] Major P, et al. Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials, *Journal of clinical oncology* 2001; 19, 558–67.
- [112] De Gramont A, Grodbois B, Smadja N. Myélome à Ig M: 6 observations et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 1990 ; tome XI (1) : 13–18.
- [113] Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653–63.
- [114] Marcellic C, Aboukrat P. Intérêt du dosage de la protéine C-réactive pour la surveillance de l'évolution du myélome multiple traité. *La Presse Médicale*, mai 1992, 21 (20) : 951–952.
- [115] S. Hamza *, F. Landolsi, H. Sahli et al. Myélome à chaînes légères révélé par une arthropathie amyloïde à propos de deux observations. *La revue de médecine interne* 25 (2004) 390–394.
- [116] M. Mayara, S. Barbouch, H. Gaied et al. Atteinte rénale au cours du myélome multiple. *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012) 338–373.

- [117] S. Barbouch , S. Hajri , F. Jaziri et al. Amylose rénale au cours de myélome multiple : à propos de 16 cas. *Néphrologie & Thérapeutique* 9 (2013) 320–360.
- [118] Niang A, Fatihi M. Amylose cardiaque et rénale révélant un myélome multiple. *Sem Hop Paris*, 1999 ; 75 (29–30) : 1123–1125.
- [119] Bennis A, Alebbar K. Insuffisance cardiaque révélatrice de myélome multiple. *Annal de Médecine Interne*, 1999 ; 150 (2) : 160–161.
- [120] Ajana F.Z, Kharchafi A, Ibrahimi A, Essaid A. Amylose osseuse et ganglionnaire associée à un myélome non excréant. *Annal de Médecine Interne*, 1998 ; 149 (5) : 311–312.
- [121] Fautre B, Fermand J.P. Amylose articulaire au cour du myélome multiple. *La Revue du Rhumatisme*, 1996 ; 114 :842.
- [122] Morillon–Vie M.A, Petit E. Amylose ostéo–articulaire et dysglobulinémie : à propos de 2 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 1997 ; 18 : 979–983.
- [123] Quinquenel M.L, Moualla M. Atteinte pleurale du myélome. *Rev Mal Resp*, 1995 ; 12 : 173–174.
- [124] Andre M, Aumaitre O, Ponsonnaille A. Pleural and pericardial effusion as the first of multiple myeloma. *Annals of Internal. Medicine*, 1999; 150 (5): 443–445.
- [125] Bervar J.F, Leblond T. Myélome à expression tumorale intrathoracique. *Rev Mal Resp*, 1995 ; 12 : 53–55.
- [126] Paule B. Facteurs pronostiques de myélome multiple. *Annal de Médecine Interne*, 1997 ; 148 (8) : 534–541.

- [127] M. Joris, V. Salle, A. Smail et al. Localisations extra-médullaires et extra-osseuses du myélome multiple : étude rétrospective de six cas. La Revue de médecine interne 31S (2010) S342-S403.
- [128] Roux C, Fermand J.P. Localisation thyroïdienne d'un myélome multiple. La Revue de Rhumatisme, 1998 ; 65 (7-9) : 512-513.
- [129] Ravaud P, Roux C. Os et myélome. La Revue du Praticien (Paris), 1993 ; 43 (3) : 293- 297.
- [130] I. Ghali, M. Youssef, N. Saihi et al. Métastases cutanées de myélome multiple : à propos d'un cas avec localisation inhabituelle. Annales de dermatologie 2013 ; S120.
- [131] H. Khibri , K. Amrani , N. Cherqui , A. Boukhrissa , R. Berrady , S. Rabhi , W. Bono. Localisations particulières du myélome multiple. La Revue de médecine interne 31S (2010) S404-S501.
- [132] Harousseau J.L Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1992 ; 42 (7) : 907-911.
- [133] San Miguel JF, Gutierrez NC, Mateo G, Orfao A (2006) Conventional diagnostics in multiple myeloma. European Journal of Cancer, 42:1510-1519.
- [134] A. Madani, A. Quessar, S. Bencheikroun. Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. Mise à jour 2009.
- [135] B. Lorcerie, J.F. Besancenot, F. Maillefer et al. Fausse hyperphosphorémie au cours du myélome multiple : Interférence de l'immunoglobuline G

monoclonale avec la détermination de la phosphorémie. Rev Med Interne 1991 ; 12:262–264.

- [136] Leila Cheikhrouhou Abdelmoula, Chiraz Amira, Lilia Chaabouni et al. Hyperphosphatemia in multiple myeloma. Joint Bone Spine 2003, vol. 70.
- [137] Kyle RA. Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies. ArchPatholLab Med 1999;123(2):114—8.
- [138] Harousseau JL. Tenyears of improvement in the management of multiple myeloma: 2000—2010. Clin LymphomaMyelomaLeuk 2010;10(6):424—42.
- [139] Harousseau JL. Tenyears of improvement in the management of multiple myeloma: 2000—2010. Clin LymphomaMyelomaLeuk 2010;10(6):424—42.
- [140] Céline Beauvillaina, Gilles Renierb, Pascale Jeannin et al. Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoconales. Revue francophone des laboratoires– juillet–aout 2008 – N°404 :38–50.
- [141] Bouchra Amine, Karima Benbouazza, Taoufik Harzy et al. IgD Kappa Myeloma: a new case. Revue du Rhumatisme 71 (2004) 617–619.
- [142] Lopez J, Dauwalder O, Joly P et al (2006). Intérêt et limites des dosages sériques et urinaires des chaînes légères libres pour le diagnostic et le suivi des dysglobulinémies monoclonales. Annales de Biologie Clinique, 64:287–297.
- [143] Grogan TM. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including Morphologic and phenotypic features. Seminars in Diagnostic Pathology 2003;20:211–25.

- [144] Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. Multiple Myeloma and related disorders. In: Bone marrow pathology. 3rd edition. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 332–59.
- [145] Andrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre–Michel Schmidt Myélome multiple Schweiz Med Forum 2005; 5: 309–316.
- [146] Makni H, Gargouri J. Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myélome multiple. La Tunisie médicale, Décembre 1994 ; 72 (12) : 707–712.
- [147] Laroche M, Ollier S. Hypcholestérolémie du myélome. Rev Rhum Mal Ostéoartic, 1991 ; 58 (4) : 301.
- [148] Kochbatl S, Kchir M.M, Ben Abdeladhim A. Myélome à Ig D associé à une leucose à plasmocytes. Sem Hop paris, 1992 ; 68 (3) : 51–53.
- [149] Avet–Loiseau H, Attal M, Moreau P et al (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood, 109:3489–3495.
- [150] S. Narquina, P. Ingrandb, I. Azaisc, V. Delwail et al. Comparaison de l'IRM de diffusion corps entier et du bilan radiologique standard dans le staging du myélome. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 645—652. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.005>.
- [151] C. Touzeau, P. Moreau. Imagerie du myélome multiple. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 196—198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.12.003>.
- [152] Béatrice Chombart, Laurence Gagneux–Lemoussu, Jean–Paul Eschard et al. Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur

dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 1299–1305.

[153] J.P. Eschard and B. Pignon Facteurs pronostiques et surveillance du myélome
La revue de Médecine Interne volume 13, Issue 4, July–August 1992, pages
273–277.

[154] Bauduer F, Troussard X, Delmer A. Facteurs pronostiques du myélome
multiple. Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035–1042.

[155] El Fatimi A, Bennis R, Ettaouil N. Myélome multiple à chaînes légères : 16 ans
de survie. Sem Hop Paris, 1997 ; n 17–18 : 560–562.

[156] Cuzick J, Cooper E.H. Long-term prognostic value of serum $\beta 2$ microglobuline
in myelomatosis. British Journal of Hematology, 1990; 75: 5506–510.

[157] Bataille R. Myélome : diagnostic et pronostic. Pathologie Biologie, 1990 ; 38 (8)
: 826–828.

[158] Turesson I, Abildgaard N. Prognostic evaluation in multiple myeloma: an
analysid of the impact of new pronostic factors. British Journal of Hematology,
1999; 106: 1005–1012.

[159] Alexanian R, Barlogie B, Smith T.L. High Serum Lactate Dehydrogenase Level as
a Marker for Drug Resistance and short Survival in multiple myeloma. Annals
of Internal Medicine, 1991; 115: 931– 935.

[160] Maud Janvier. Immunoglobuline monoclonale et myélome. Devenir et suivi des
immunoglobulines monoclonales, nouveaux aspects diagnostiques et
thérapeutiques du myélome. Revue du Rhumatisme 75 (2008) 358–361.

- [161] Avvisati G. Relevance of serum interleukin-2 (IL-2) levels as prognostic factor in multiple myeloma. IIIe Workshop international sur le myélome multiple Turin, 9-12 avril JAMA, septembre 1991 ; numéro hors série : 16.
- [162] Greipp PR, Leong T, Bennett JM et al (1998). Plasmablastic morphology. An independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG myeloma laboratory group. *Blood*, 91:2501-2507.
- [163] Goasguen JE, Zandecki M, Mathiot C et al (1999). Mature plasma cells as indicator of better prognosis in multiple myeloma. New methodology for the assessment of plasma cell morphology. *Leukemia Research*, 23:1133-1140.
- [164] Garand R, Avet-Loiseau H, Accard F, et al (2003). t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma. *Leukemia*, 17:2032-2035.
- [165] Oncomip – Référentiel Traitement Myélome Multiple – Juin 2011
- [166] Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:763-70.
- [167] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma: results of a North American phase III study. *J Clin Oncol* 2006;(suppl.):7521.

- [168] Pasquier F, Moreau AS, Tricot S, et al. Place actuelle des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du myélome multiple. *Hematologien* 2006;12:67-76.
- [169] Hulin C (2007) Mise au point. Les nouveaux médicaments du myélome. *La Revue de médecine interne*, 28:682-688.
- [170] M. Jean Vigneron, Mathilde Perissutti. Etude de stabilité d'une solution de bortézomib à 1 mg/mL conservée en seringue de polypropylène au réfrigérateur et à température ambiante – Application à la production quotidienne d'une unité centralisée de préparations de cytotoxiques pour le service d'hospitalisation de jour d'Hématologie. Mémoire 2011, Université Nancy I.
- [171] Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. ASCO 2007 clinical practice guidelines update on the role of biphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;26:2464-72.
- [172] Davies FE, Rawstron AC, Owen RG, Morgan GJ (2002) Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. *Best Practice and Research, Clinical Haematology*, 15:197-222.
- [173] Isabelle Azais, Rachel Brault, Françoise Debiais. Nouvelles thérapies du myélome. *Revue du rhumatisme* 77 (2010) 21-27.
- [174] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7.

- [175] N. Zemmal, H. Mnif, M. Zrig et al. Service d'Orthopédie Traumatologie –Service de Rhumatologie –Service de radiologie – Hôpital Fattouma Bourguiba – Monastir
- [176] Caroline Parlier-Cuau, Remi Brouard, Liess Laouisset et al. Diagnostic d'une lacune de la voûte du crâne. *Revue du rhumatisme monographies* 80 (2013) 44-57.
- [177] Blade J, Dimopoulos M, Rosinol L, Rajkumar SV, Kyle RA. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28:690—7.
- [178] Jennifer L Thompson. Carfilzomib: A Second-Generation Proteasome Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *The Annals of Pharmacotherapy*.
<http://aop.sagepub.com/content/47/1/56.abstract.fr> visité le 27/12/2014
- [179] Mayo Clinic. The International Myeloma Working Group today announced that it has updated the criteria for diagnosing multiple myeloma. Multiple myeloma is a blood cancer that forms in a type of white blood cell called a plasma cell. October 27, 2014.
<http://www.sciencedaily.com/releases/2014/10/141027100459.htm>
visité le 27/12/2014.
- [180] S. Vincent Rajkumar et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet Oncology* 2014; 15: e538-48.