

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 126

MYELOME MULTIPLE ET THROMBOSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Chaimae TOUZANI

Née le 19 Novembre 1990 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Myélome multiple – Immunomodulateurs – Thrombose –
Thromboprophylaxie.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ ظَالِمًا
تُرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي شَأْنِي الَّذِي
أَتَيْتَنِي بِهِ الْيَقِينِ
وَأَنْتَ مِنَ
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique

Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie



Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale



Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants



Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie



Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L' KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie Directeur Hôpital My Ismail
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
0.	
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizae	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
Avril 2013	
Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne



*Enseignants Militaires



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENZAOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce
jour tant attendu.*



Je dédie cette thèse à ...✍

*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*



A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail engage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

Que Dieu vous protège



A mon très cher Père

Mon abri ... mon refuge ... mon école

Mon formidable Papa, tu es un excellent laboureur, et j'espère être une récolte honorable. Que dieu te garde et te donne longue vie pour que je puisse te combler à mon tour.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta bonté et ta sagesse.

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

La réussite de ce travail est la tienne, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire, sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas.

Que Dieu vous protège



A ma très chère sœur FERDAOUS

Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés pour me soutenir, m'aider et m'encourager. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. . Alors je te prie d'accepter ces doux et tendres baisers sur tes joues et te dédier ce travail pour te témoigner la gratitude, le respect et l'amour. Que Dieu te bénisse et te guide vers le meilleur inchaallah.

A ma sœur chérie OUMAIMA

Ta maturité et ton sens de responsabilité malgré ton jeune âge, ont toujours été une source d'inspiration pour moi. Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur du monde. Puisse l'amour nous unir à jamais.

Que Dieu vous protège



A la mémoire de mes chers grands-parents

Ils ont tant donné, sans jamais rien demander.

A ma Tante et mon Oncle et toute la famille

L'affection et l'amour que je vous porte, sont sans limite.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect

Que j'ai pour vous.

*Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout
le bonheur et la prospérité.*



A mes amis (es) et collègues

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.





Remerciements

A

Notre maître et Président du jury

Monsieur, Azlarab MASRAR

Chef de Service

Laboratoire Central d'Hématologie

Centre Hospitalier Ibn Sina Rabat

Professeur d'Hématologie Biologique

C'est un grand honneur de vous trouver parmi nos juges. Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger à la présidence de ce jury.

Nous avons pu apprécier tout au long de notre parcours vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui font de vous un maître estimé par tous.

Veillez recevoir chère maître, l'expression de notre respect et de notre considération.



A

***Notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique***

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons
trouvé auprès de vous le conseiller et le guide.*

Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines
et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond
respect.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et
vous prions, Chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère
reconnaissance et profonde gratitude.*



A

Notre maître et juge de thèse

Madame Mouna NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous lui avez porté.

Votre esprit didactique et rigoureux ne nous a jamais laissé insensible.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.



A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.



A

Tous les enseignants de la FMPR

Mes chers professeurs, Je vous remercie infiniment chers maîtres, pour votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici, chers maîtres, le témoignage de ma grande gratitude avec ma reconnaissance et ma haute considération. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.

Puisse DIEU vous procurer santé, bonheur, réussite et prospérité que vous méritez.

ET à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à notre formation.





***Abréviations
et
Illustrations***

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: Advocate Development Programme
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASCT	: Autologous stem cell transplantation
ATV	: Accident thromboembolique veineuse
AVK	: Antivitamine K
CRP	: Protéine C réactive
DDP	: Délai de progression
ETE	: Evénement thromboembolique
HBPM	: Heparine de bas poids moléculaire
HDT	: High dose therapy
IMiDs	: Immunomodulatory imide Drugs
IMWG	: International Myeloma Working Group
INR	: International Normalized Ratio
ISS	: International Staging System
LMWH	: Low Molecular Weight Heparin
MGUS	: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MP-TF	: Microparticule – Facteur tissulaire
MTE	: Maladie thromboembolique
MVTE	: Maladie veineuse thromboembolique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RMN	: La résonance magnétique nucléaire
RR	: Risque relatif
SNP	: Polymorphismes nucléotidiques simples
SSP	: Survie sans progression
TBRP	: Très bonne réponse partielle
TNF	: Tumor necrosis factor
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VCD	: Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone
VTD	: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Développement du plasmocyte

Figure 2 : Plasmocyte et lymphocyte B sous le microscope électronique

Figure 3 : schéma d'une immunoglobine

Figure 4 : Physiopathologie du myélome multiple

Figure 5 : Microscopie : infiltration de la moelle par des plasmocytes (amas de plasmocytes indiqué par les flèches)

Figure 6 : Mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie : la quasi-totalité des plasmocytes exprimant la chaîne légère lambda

Figure 7 : Électrophorèse des protéines sériques

Figure 8 : Immunofixation des protéines sériques

Figure 9 : Radiographie de profil du crâne montrant des lésions ostéolytiques multiples bien limitées (flèches), les lacunes « à l'emporte-pièces ».

Figure 10 : Radiographie de profil du fémur montrant un plasmocytome solitaire lytique situé au tiers inférieur du fémur.

Figure 11 : IRM de la colonne vertébrale lombaire (coupe sagittale T1) montrant une infiltration diffuse de la moelle osseuse vertébrale qui apparaît en hyposignal T1 ; seule la vertèbre L5 (tête de flèche) conserve un signal normal.

Figure 12 : TDM de la colonne vertébrale lombaire (reconstruction sagittale) montrant de multiples lésions ostéolytiques (flèches).

Figure 13 : Examen TEP-FDG effectué dans le cadre du bilan initial d'un myélome multiple. La TEP-FDG montre une fixation très intense et pathologique du squelette et met en évidence des fixations extra-osseuses, notamment ganglionnaires et spléniques.

Figure 14 : La thrombose veineuse

Figure 15 : Cascade de la coagulation

Figure 16 : Concept actuel de la coagulation

Figure 17 : La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident thrombotique.

Figure 18 : Mécanismes d'action connus du thalidomide.

Figure 19 : Action possible du thalidomide sur la coagulation.

Figure 20 : Schéma de l'hémostase.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

Tableau II : Classification de l'OMS des lymphomes (2008).

Tableau III: Classification 2016 de l'OMS des tumeurs lymphoïdes, histiocytaires et dendritiques matures.

Tableau IV : Système international de classification du myélome multiple (2005). Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie.

Tableau V : Critères de réponse au traitement selon IMWG.

Tableau VI : Incidence des thromboses veineuses chez les patients atteints de myélome et traités par les IMiDs.

Tableau VII : Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sous thalidomide selon la thromboprophylaxie.

Tableau VIII : Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sous thalidomide ou lénalidomide.

Tableau IX : Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique (MTVE).

Tableau X : Recommandations pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de myélome multiple, adaptées à partir de deux directives récentes.



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	3
I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES	4
1. Myélome multiple	4
1.1. Définition	4
1.2. Historique :	8
1.3. Physiopathologie :	19
1.4. Etiologies :	22
1.5. Epidémiologie :	25
1.6. Circonstances de découverte :	27
1.7. Diagnostic :	30
1.7.1. Hémogramme :	30
1.7.2. Etude de la moelle osseuse :	31
1.7.3. La vitesse de sédimentation :	34
1.7.4. Etude protéique :	34
1.7.4.1. L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES :	34
1.7.4.2. L'IMMUNOELECTROPHORESE DES PROTEINES :	34
1.7.4.3. BIOCHIMIE DES IG SERIQUES :	35
1.7.4.4. BIOCHIMIE DES PROTEINES URINAIRES :	37
1.7.5. Autres examens biologiques :	40
1.7.6. Bilan radiologique :	41
1.8. Critères de diagnostic:	47
1.8.1. Critères de diagnostic du MM du SWOG(south- west -oncology - group)	47

1.8.2. Critères de diagnostic du MM symptomatique selon les recommandations de l'international myeloma working group (2003) (IMWG).....	48
1.8.3. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé »	50
1.8.3.1. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé » 2008	50
1.8.3.2. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé » 2016 :	54
1.9. Formes cliniques :	60
1.9.1. Gammaopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) :	60
1.9.2. Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare :	60
1.9.3. Plasmocytome solitaire :	61
1.9.4. Les plasmocytomes solitaires extra-osseux :	61
1.9.5. évoluent vers un myélome de manière également fréquente	61
1.9.6. Leucémie à plasmocytes :	61
1.9.7. Myélome ostéosclérosant (POEMS syndrome) :	62
1.9.8. Myélome condensant :	62
1.10. Evolution du myélome multiple :	64
1.10.1. Classification Durie-Salmon :	64
1.10.1.1. Le stade I - myélome de faible masse tumorale	65
1.10.1.2. Le stade II -intermédiaire	65
1.10.1.3. Le stade III - myélome de forte masse tumorale	65
1.10.2. Classification ISS «International Staging System » :	66
1.11. Traitement de Myélome multiple :	69
1.11.1. Buts de traitement.....	69
1.11.2. Réponse au traitement :	70
1.11.3. Traitement par les Immunomodulateurs:.....	74

2. La thrombose :	77
2.1. Définition :	77
2.1.1. Les symptômes de la thrombose :	81
2.1.1.1. Les symptômes de la thrombose veineuse superficielle.....	81
2.1.1.2. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde.....	81
2.2. Causes et Facteurs favorisants :	82
2.2.1. Facteurs favorisants	82
2.2.2. Causes de la thrombose :	85
II. MYELOME MULTIPLE ET THROMBOSE.....	90
1. Physiopathologie :	92
2. Incidence de la thrombose veineuse en cas du myélome multiple :	95
2.1 Étude MELISSE et Xavier Leleu.....	95
2.2 Incidence des événements thrombotiques dans le myélome multiple traité par IMiDs :	96
2.2.1 IMiDs en monothérapie :	96
2.2.2 IMiDs en association :	96
3. La relation entre la thrombose et le myélome multiple :	102
3.1 Facteurs de risque de MVTE au cours du myélome :	102
3.1.1. Facteurs de risque liés au patient.....	102
3.1.2. Facteurs de risque liés au myélome.....	102
3.1.3. Facteurs de risque liés aux traitements du myélome.....	103
3.2 Facteurs étiologiques de la thrombose chez le myélome multiple :	106
3.2.1 Facteurs liés à la maladie et au traitement :	106
3.2.2 Changements dans les facteurs de coagulation :	110
3.2.3 Fibrinolyse :	111
3.2.4 Activité de facteur tissulaire associée aux microparticules :	112
3.2.5 Autres facteurs contribuant à la MTEV :	113

4. Pathogenèse de la thrombose chez myélome multiple :	114
5. Traitement :	117
CONCLUSION	123
RESUMES	125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES	129



Introduction

INTRODUCTION

Le risque de complication thromboembolique, surtout veineuses est augmenté de 4 à 6 fois dans les cancers [1]. Mais ce risque augmente jusqu'à plus de 20 fois dans certaines hémopathies [2].

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est la deuxième hémopathie en fréquence, et représente 10% des hémopathies malignes. Les patients atteints de MM ont un risque plus élevé de complications thromboemboliques que la population générale [3].

Il s'agit d'une pathologie qui affecte majoritairement des sujets âgés de plus de 65 ans [4], population particulièrement à risque thrombotique [5]. Le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est multiplié par 7,5 à 1 an du diagnostic du myélome, par 4,6 à 5 ans et par 4,1 à 10 ans, en comparaison à des témoins de même âge et de même sexe [6]. Pendant plus de 30 ans, les seuls traitements disponibles dans le myélome chez les patients de plus de 65 ans étaient le melphalan et les corticoïdes. L'apparition des « IMiDs » (immunomodulateurs) et du bortézomib, inhibiteur du protéasome, a amélioré la survie sous traitement qui est passée de 2,5 ans il y a 15 ans à 4 ans actuellement chez les patients de plus de 65 ans [7]. Toutefois, avec l'utilisation des IMiDs, une augmentation significative de l'incidence des événements thromboemboliques a été observée. Ces événements thrombotiques ont un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de myélome multiple et sur leur qualité de vie [8].

La pathogénie reste peu claire, mais implique probablement plusieurs facteurs tels que l'activation de facteurs procoagulants, activée résistance acquise en protéine C, et l'inflammation. En plus des facteurs de risque généraux pour la thrombose veineuse, tels que l'âge avancé, l'immobilité, la chirurgie et thrombophilie héréditaire, il y a quelques facteurs MM-spécifiques et liés au traitement qui contribuent à l'augmentation du risque. Le risque de thrombose veineuse est élevé lorsque les patients sont traités avec la thalidomide ou lénalidomide en combinaison avec la dexaméthasone ou la chimiothérapie multi-agents [9].

A travers ce travail, nous nous intéressons à la relation entre la thrombose et le myélome multiple.



Première partie :
Généralités

I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES

1. Myélome multiple

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisé par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle osseuse hématopoïétique [10]. cette prolifération s'accompagne en général de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale, véritable marqueur tumoral décelé dans le sang et les urines [11]. C'est une maladie rare qui représente environ 80% des gammopathies monoclonales et 10% des hémopathies malignes [12].

1.1. Définition

✚ La moelle osseuse : est un tissu cellulo-graisseux situé au centre, qui produit les différents types de cellules du sang. Les globules blancs ou leucocytes

- Les globules rouges ou érythrocytes ou hématies
- Les plaquettes

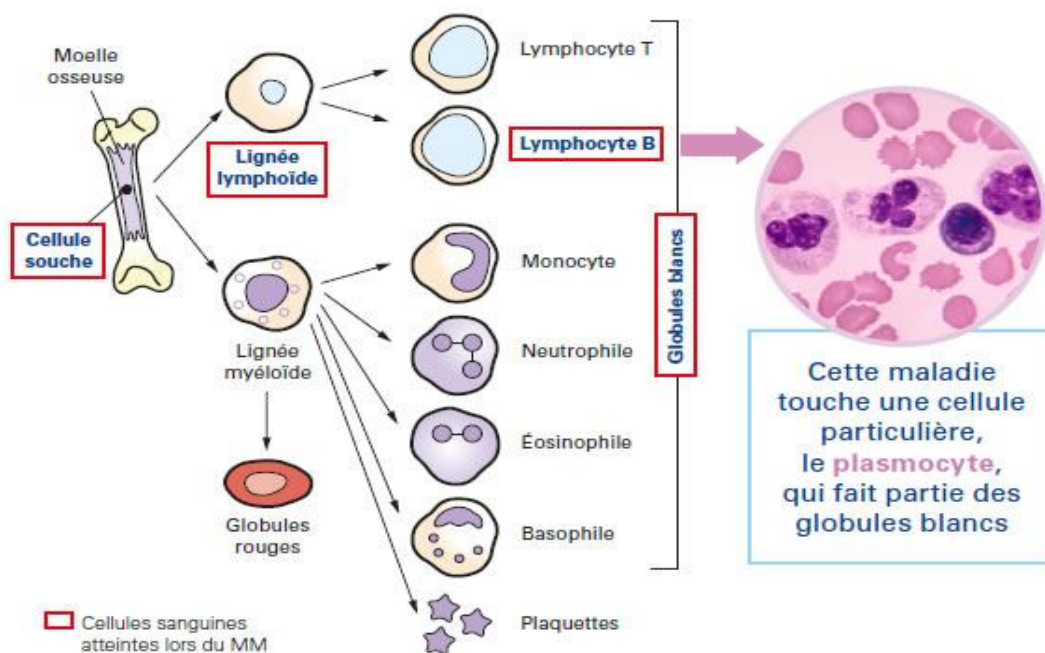


Figure 1 : Développement du plasmocyte [13]

Elle contient deux types de cellules très spécifiques : les cellules souches hématopoïétiques qui sont pluripotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en chacun des types de cellules sanguines, et les cellules du stroma médullaire qui constituent un tissu de soutien permettent la multiplication des cellules souches hématopoïétiques et leur différenciation [14].

✚ Plasmocytes : les plasmocytes sont des lymphocytes B différenciés et capables de produire des anticorps, c'est-à-dire des protéines pouvant neutraliser les virus, les bactéries ou tout autre élément.

Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse. Ils vont ensuite migrer dans les ganglions secondaires pour rencontrer un antigène et se transformer en plasmocytes capable de sécréter des anticorps afin de faire face à une infection [15].

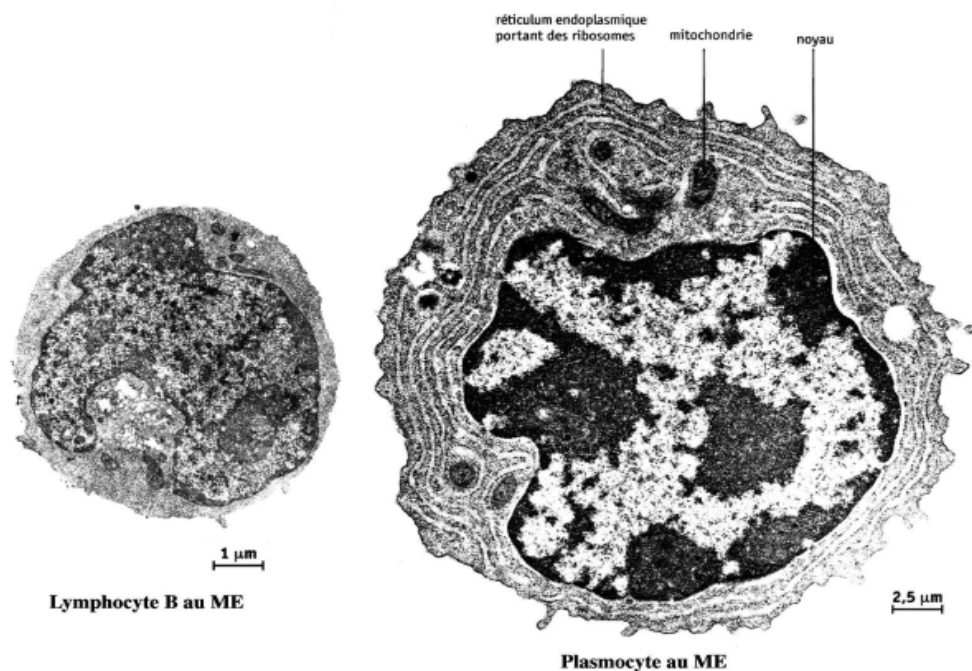


Figure 2 : Plasmocyte et lymphocyte B sous le microscope électronique [16]

✚ Immunoglobuline : c'est un anticorps produit par les plasmocytes, leur structure est composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Les chaînes lourdes peuvent être de cinq sortes : IgG, IgA, IgD, IgE et IgM. Les chaînes légères, quant à elles sont de deux types : Kappa et lambda. Les immunoglobulines sont dosées dans le sang et les urines.

Les immunoglobulines circulent dans le sang et ont pour but d'agir contre les molécules étrangères (toxines, bactéries ...) et les cellules anormales. À la surface de toute cellule se trouvent des informations qui lui sont spécifiques, qu'on appelle antigènes, chaque immunoglobuline prend pour cible un antigène précis (comme une clef n'ouvre qu'une seule serrure) et détruit l'intrus qui le porte.

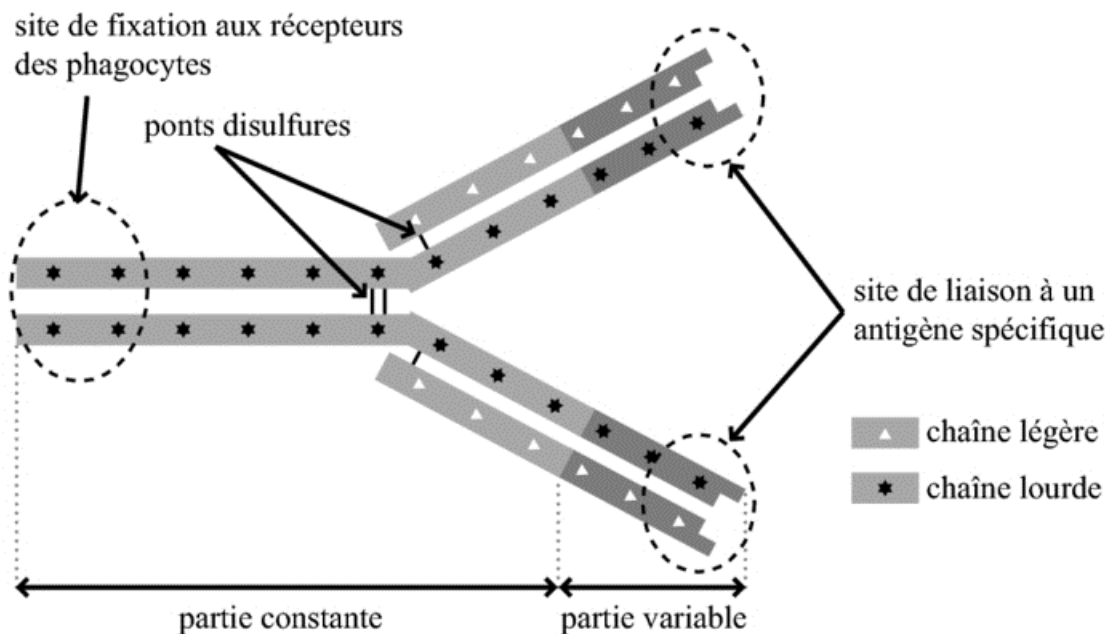
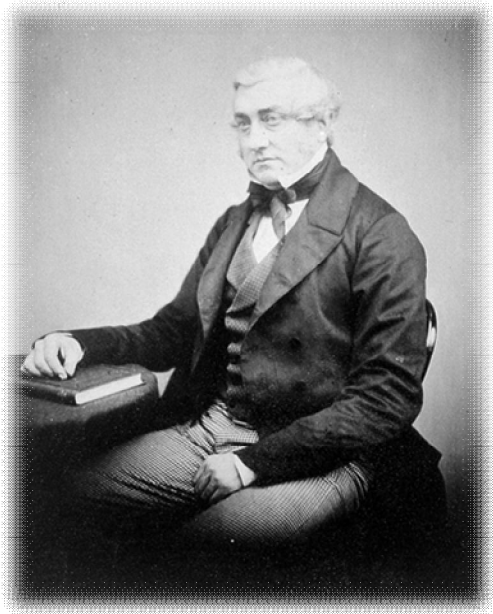


Figure3 : schéma d'une immunoglobuline [17]

Les plasmocytes anormaux produisent, eux aussi une immunoglobuline (ou un fragment d'immunoglobuline), présente en quantité anormalement élevée et qui ne joue plus son rôle dans le cadre du système immunitaire [18].



1.2. Historique :



Henry Bence Jones



Otto Kahler

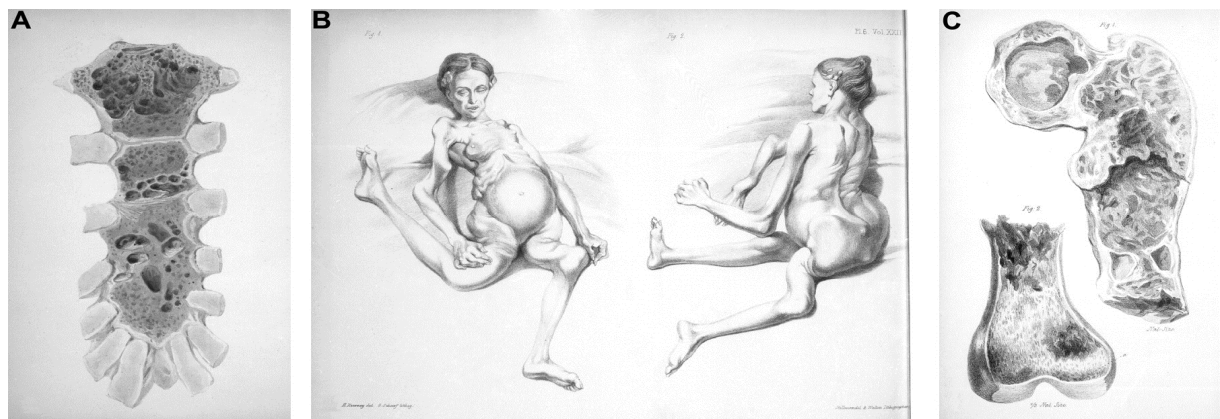
Depuis la découverte par le Dr Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un MM, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans la connaissance de cette maladie.

La découverte du Dr Bence Jones fut de remarquer un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de ré-précipitation à froid.

Ci-dessous les étapes qui ont marqué l'histoire de cette maladie, que se soit sur le plan de son diagnostic ou de son traitement.

• **1844–1850** : Première description du myélome, nommé alors “mollities and fragilitas ossium” (os mous et fragiles). Le premier patient, Thomas Alexander McBean, fut diagnostiqué en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien. L'anomalie urinaire qu'il découvrit fut complètement étudiée par le Dr Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848. En 1846, un chirurgien, John Dalrymple, remarque et publie que les os des malades contiennent des cellules

particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Ce cas de myélome à chaînes légères fut publié en détails par le Dr Macintyre en 1850. Le premier cas de myélome (Sarah Newbury) semble toutefois avoir été publié par le Dr Samuel Solly en 1844, mais sans les études urinaires détaillées.



Sarah Newbury

(A) ostéolyse sternale. (B) patiente avec fracture des fémurs et de l'humérus droit.

(C) ostéolyse fémorale

- **1873** : Rustizky introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.
- **1889** : Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « maladie de Kahler ».
- **1890** : Ramon y Cajal rapporte la première description microscopique des plasmocytes.
- **1900** : Wright montre que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.
- **1903** : Werber rapporte que les lésions osseuses (lytiques) peuvent être identifiées sur les radiographies.

- **1909** : Weber émet l'hypothèse que les plasmocytes de la moelle osseuse pourraient être responsables des lésions osseuses.
- **1930** : le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires deviennent plus courantes. Le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires.
- **1953** : L'immunoélectrophorèse est introduite pour l'identification exacte des protéines monoclonales. L'immunofixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible.
- **1956** : Korngold et Lipari montrent que les protéines de Bence Jones (BJ) ont un lien avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones sont appelées kappa (κ) et lambda (λ ou L).
- **1958** : Découverte de la sarcolysine en URSS qui permettra la synthèse du melphalan (Alkéran). Pour la première fois, un traitement était disponible.
- **1961** : Waldenström met en exergue l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type IgM avec la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.
- **1962** : Premier cas de traitement efficace avec le melphalan (Alkéran) rapporté par Bergsagel.
- **1964** : Premier cas de traitement efficace avec le cyclophosphamide (Endoxan) par Korst. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide sont similaires à ceux obtenus avec le melphalan.

- **1969** :Alexanian rapporte que la combinaison melphalan-prednisone donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.
- **1975** : Le système de stade est introduit par Durie/Salmon. Les patients qui justifient d'un traitement sont classés en stades (I, II, III, A ou B).
- **1976-1992** : Plusieurs protocoles de polychimiothérapie sont testés, dont le VBMPC, le VMCP-VBAP et l'ABCM, certains semblants supérieurs au MP. Cependant, en 1992, une méta-analyse comparative (Gregory) montre une équivalence de résultats pour toutes les combinaisons.
- **1979-1980** : Introduction du Labeling index (analyse de la fraction proliférante) dans l'exploration du myélome et des maladies apparentées. Des stabilisations de la maladie, ou phases de plateau sont décrites. Ces phases sont généralement caractérisées par un LI de 0% dans les cellules plasmocytaires résiduelles.
- **1982** :Fefer et Osserman réalisent la première greffe de moelle syngénique dans le myélome.
- **1983** : Première utilisation des taux sériques de β 2-microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).
- **1984** :Barlogie et Alexanian introduisent le protocole VAD.
- **1984-1986** : Premières descriptions des greffes allogéniques dans le myélome par plusieurs auteurs.
- **1986-1996** : Plusieurs études à grande échelle montrent l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Introduction de schémas thérapeutiques comportant une (McElwain) ou deux (Barlogie) procédures de traitement intensif.

- **1996** : Première étude randomisée démontrant la supériorité des traitements intensifs avec greffe de moelle par rapport au traitement conventionnel (Attal).
- Une étude randomisée montre la supériorité du bisphosphonate pamidronate (Arédia®) par rapport à un placebo dans la prévention des lésions osseuses.
- **1997** : Premières indications de la possible implication de virus dans la pathogénie du myélome.
- Le myélome est plus fréquent chez les individus infectés par l'hépatite C. Le virus-8 (HHV-8) découvert dans les cellules dendritiques de la moelle osseuse.
- **1998** : De nombreuses études sont rapportées testant le rôle des intensifications thérapeutiques avec auto ou allogreffe. Cependant, l'intensité du bénéfice attendu, de même que les populations susceptibles d'en profiter restent incertaines. La place de la greffe dans le traitement d'induction ou à la rechute reste une question en suspens.
 - Démonstration du rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13, tant en contexte chimiothérapeutique ou de greffe.
 - Une nouvelle étude confirme l'utilité de la prednisone comme traitement d'entretien. De même, l'interféron alpha semble entraîner une prolongation de la rémission, au moins chez certains patients.
- **1999** : Démonstration de l'efficacité de la thalidomide chez les patients présentant une maladie résistante ou réfractaire.
 - Introduction des « Mini allogreffes » comme traitement moins toxique pour obtenir un effet « greffe contre myélome ».

- Une étude française randomisée montre un effet bénéfique d'une double procédure d'autogreffe par rapport à une seule.
- L'actualisation de l'étude Arédia® montre que sa poursuite pendant 2 ans est utile.
- **2000 :** Pour la première fois, de nouvelles approches médicamenteuses semblent efficaces dans le myélome. De nouveaux essais cliniques testent des analogues de la thalidomide (Revlimid®), des analogues à longue durée de vie de l'Adriamycine (doxorubicine pégylée ou Doxil®), le trioxyde d'arsenic (Trisenox®), certains anti-agents anti-angiogéniques (tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF), des molécules bloquant l'adhésion cellulaire, ou les inhibiteurs du protéasome (VELCADE®).
- **2001 :** Proposition d'un nouveau système de classification du myélome et des maladies apparentées.
 - De nouvelles classifications pronostiques sont proposées :
 - Le SWOG (South West Oncology Group) propose un système en 4 groupes basé sur les taux sériques de β 2- microglobuline et d'albumine.
 - L'IFM (Intergroupe Français du Myélome) propose un système en 3 groupes basé sur les taux sériques de β 2- microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée par FISH.
- **2002 :** Démonstration de l'efficacité de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, dont le VELCADE® (Phase III, Millennium) et le Revlimid® (Phase III, Celgene).

- La Thalidomide associée à la dexaméthasone montre son efficacité en traitement de première intention avec des taux de réponse d'environ 70%.
- Le groupe MRC du R-U rapporte lors de l'assemblée générale annuelle de l'ASH (American Society of Hematology) la supériorité générale, plus particulièrement pour les patients présentant un taux sérique de $\beta 2$ microglobuline élevé ($> 7,5$ mg/L).
- **2003** : Le VELCADE® (bortezomib; PS-341) est approuvé par la FDA des États-Unis dans le traitement du myélome en rechute après au moins 2 lignes de traitement.
 - Le groupe MRC publie la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.
 - Le groupe IFM publie la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule après plus de quatre ans de suivi. Cependant, ceci ne semble pas se confirmer pour les patients déjà en rémission complète après la première greffe. D'autres questions sur le rôle de la double autogreffe restent en suspens.
 - Le groupe Little Rock (Shaugnessy/Barlogie) montre que les lésions osseuses du myélome sont en partie liées à la production d'une protéine particulière appelée DKK-1.
- **2004** : Le groupe ECOG présente les résultats de l'étude thalidomide-dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule chez des patients n'ayant suivi aucun traitement antérieur : le taux de réponse est de 59% pour la combinaison contre 41% pour la dexaméthasone seule (critères ECOG).

- Les résultats de l'étude internationale randomisée montre la supériorité de la combinaison VELCADE® - dexaméthasone par rapport au VELCADE® (détails ci-dessous).
- Résultats préliminaires du VELCADE® en première intention, montrant d'excellents taux de réponse : 83% pour la combinaison VELCADE®dexaméthasone et 94% pour la combinaison VELCADE®/Adriamycine/dexaméthasone avec la possibilité de recueillir des cellules souches hématopoïétiques au décours.
- Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'I.S.S. (International Staging System).
- **2005** : Deux études de phase III montrent la supériorité de la combinaison Revlimid® (lenalidomide)-dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule pour le myélome en rechute (le délai de progression >15 mois contre 5 auparavant).
 - VELCADE® obtient l'approbation de la FDA pour le traitement des patients après une thérapie d'au moins un an.
 - Développement de nombreux nouveaux agents. La protéine de choc thermique Hsp90 en essais de phase I et II.
 - Démonstration de la supériorité de la thalidomide associée à la combinaison melphalanprednisone. Plusieurs études sont en cours.
- **2006** : De nouveaux critères de réponse pour l'évaluation des bienfaits du traitement sont développés et publiés.
 - Le Revlimid® obtient l'approbation de la FDA pour le traitement du myélome en combinaison avec la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement.
 - De nombreux nouveaux agents sont en cours de développement.

- **2007 :** La FDA accorde un AMM supplémentaire pour la combinaison VELCADE®-Doxil® dans le traitement du myélome en rechute ou réfractaire après une thérapie d'au moins un an. La combinaison thalidomide dexaméthasone et Doxil® comparée à la combinaison thalidomide dexaméthasone est en essai de phase III pour le myélome récemment diagnostiqué.
 - Les nouveaux agents en cours de développement comprennent : la protéine de choc thermique Hsp90, les nouveaux inhibiteurs protéasomiques et les nouvelles préparations à base d'arsenic. De nouvelles thérapies semblent venir à bout de certains facteurs de risque.
- **2008 :** La thalidomide approuvée par l'EMA comme partie intégrante du traitement MPT (melphalan/prednisone/thalidomide), une thérapie initiale pour les patients non-admissibles à une greffe.
 - Le VELCADE® approuvé par la FDA aux États-Unis comme partie intégrante du traitement VMP (VELCADE®/melphalan/prednisone), une thérapie initiale pour les patients non admissibles à une greffe.
 - Plusieurs nouveaux médicaments en cours de mise au point et plusieurs essais en cours.
 - L'inhibiteur de protéase Carfilzomib (Proteolix 171) de deuxième génération semble prometteur dans le cadre des premiers essais.
 - Mozobil® (plerixafor) est approuvé en combinaison à G-SCF pour la collecte de cellules souches en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de myélome.

- **2009** : La mise au point de nouveaux médicaments se poursuit, y compris les résultats encourageants d'essais cliniques sur Carfilzomib et NP-0052, des inhibiteurs du protéasome de deuxième génération; vorinostat et panobinostat, des inhibiteurs d'HDAC; tanespimycin, un inhibiteur de Hsp90; elotuzumab, un anticorps monoclonal; et pomalidomide, un agent immunomodulateur de troisième génération.
 - L'analyse de l'IMWG démontre des anomalies cytogénétiques et FISH en combinaison avec un stade de l'ISS sont pronostiques; certains nouveaux traitements éliminent les faibles facteurs de risque.
- **2010** : Aux États-Unis, la FDA a approuvé une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (SEAR) visant à assurer l'usage sécuritaire d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) lesquelles sont susceptibles de favoriser la croissance des tumeurs, de réduire la survie et d'augmenter le risque d'effets cardiovasculaires indésirables.
 - Identification préliminaire de récepteurs EPO sur les cellules de myélome.
 - La mise au point de nouveaux médicaments se poursuit, y compris les résultats encourageants d'essais cliniques sur l'inhibiteur du protéasome Carfilzomib de deuxième génération; les inhibiteurs d'HDAC vorinostat et panobinostat; l'anticorps monoclonal elotuzumab et l'agent immunomodulateur pomalidomide de troisième génération.
 - Plusieurs études suggèrent un rôle de traitement d'entretien pour la lenalidomide.
 - Le traitement de première intention avec de nouveaux agents pourrait s'avérer aussi efficace que la greffe chez les patients admissibles.
 - Le Zometa® (acide zolédronique) peut avoir un effet anti-myélome; une bonne hygiène dentaire réduit le risque de nécroses mandibulaires[19].



Physiopathologie

1.3. Physiopathologie :

Les connaissances concernant la physiopathologie du myélome multiple sont en pleine évolution. Même si beaucoup d'interrogations subsistent encore, la plupart des auteurs s'accordent sur le rôle de certaines cytokines dans la croissance du clone plasmocytaire et la physiopathologie des principales manifestations clinico-biologiques (Figure 4).

Les facteurs de croissance du clone

Ce sont principalement les cytokines qui contrôlent la prolifération plasmocytaire tumorale (18,19). L'interleukine 6 est la plus importante car elle joue un rôle central aussi bien dans la prolifération que dans la survie des cellules myélomateuses (20,21).

L'interleukine 6 (L'IL-6)

L'IL-6 est synthétisée par les cellules du microenvironnement mais également par les cellules plasmocytaires elles-mêmes. L'IL-6 est un puissant stimulant des plasmocytes tumoraux en culture. Aux stades avancés de la maladie, les taux d'IL-6 dans le sang sont augmentés [21].

Cependant, il existe d'autres cytokines qui agissent soit en augmentant la sensibilité des cellules myélomateuses à l'interleukine 6, soit en induisant une sécrétion autocrine d'interleukine 6 dans ces cellules [22,23].

Interleukine3 ; interleukines5 ; G-CSF

Les travaux ont permis de montrer que ces cytokines sont de puissants stimulants de la prolifération plasmocytaire en stimulant la réponse à l'interleukine 6 des cellules myélomateuses. Cependant elles n'ont pas d'effet sur la production d'interleukine 6 par l'environnement tumoral [21,22].

✚ TNF alpha et interleukine 3

Ils induisent une production d'interleukine 6 par les cellules de l'environnement tumoral et celles myélomateuses, mais n'agissent pas directement sur la prolifération plasmocytaire [24].

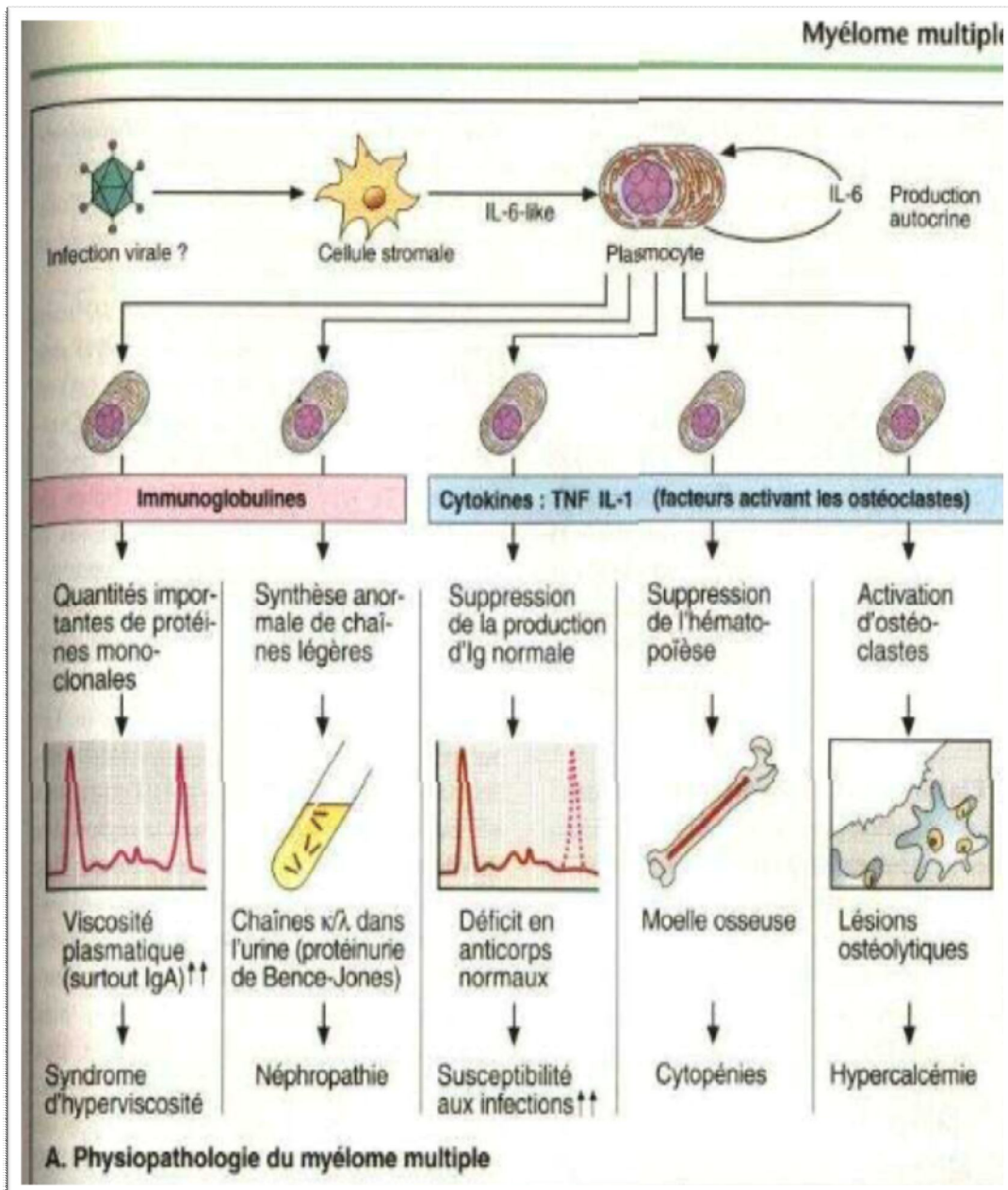


Figure 4 : Physiopathologie du myélome multiple [25].



1.4. Etiologies :

Les origines et les causes de cette maladie (comme de nombreux myélomes) sont encore inconnus.

Néanmoins, les scientifiques émettent des suspicions quant à la relation entre certains facteurs environnementaux et le développement de la maladie de Kahler (MM). L'exposition aux rayonnements ionisants (radiations) pourrait être une des origines de cette pathologie.

Les facteurs de risque de développer ce type de maladie reposent essentiellement sur la génétique. En effet, des affections au niveau chromosomique (principalement au niveau du chromosome 13) seraient à l'origine du myélome multiple.

Cependant, l'exposition à certains facteurs environnementaux peut également être la source d'un développement de la maladie. Notamment une exposition importante aux rayonnements ionisants (radiations) [26].

Son apparition chez plus d'un membre au sein d'une même famille est rare mais possible. (Une étude génétique est en cours sur plus de 200 familles française et belges) [27].

Comme beaucoup de maladie maligne, la cancérogenèse du MM est multifactorielle.

Il semble qu'une histoire familiale du MM ou de leucémie lymphoïde chronique expose au risque de survenue du MM [28].

L'obésité, surtout chez l'homme expose à un risque relatif multiplié par 2,4 avec indice de masse corporelle $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ par rapport à un $IMC < 22 \text{Kg/m}^2$.

Le rôle des toxiques, de l'agriculture en particulier, semble actuellement retenu comme facteur des formes graves du MM [29].

Le MM est la conséquence de plusieurs événements oncogéniques concernant la lignée lymphocytaire B. L'apparition du myélome est liée à la survenue d'événements chromosomiques et moléculaires supplémentaires comme la translocation t (4 ; 14), la surexpression de l'oncogène c-Myc, la mutation ponctuelle de N-Ras observée dans 50% des cas au diagnostic et dans 80% des formes avancés, ou encore mutation ponctuelle de l'anti-oncogène p53 retrouvée dans 30% des myélomes avancés.

L'IL6 joue un rôle primordial dans la prolifération tumorale. Elle induit la différenciation des cellules B en plasmocytes et inhibe leur mort par apoptose. C'est le facteur de croissance essentiel des cellules myélomateuses [30].



1.5. Epidémiologie :

Le MM représente 1% de l'ensemble des cancers et 10-15% des hémopathies malignes, c'est la deuxième hémopathie maligne après le lymphome maligne non hodgkinien [31].

Environ 5000 nouveaux cas de myélome multiple (MM) sont diagnostiqués en France.

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes, le myélome multiple peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2.8% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans [32].

Les personnes les plus exposées sont les hommes, les noirs américains et les sujets des îles du Pacifique [33].

Selon l'American cancer Society, 20800 nouveaux cas du MM ont été diagnostiqués au cours de l'année 2010.

En 2015, L'indice ajusté pour l'âge et le groupe ethnique :

- 7,1 cas / 100.000 homme / an.
- 4,6 cas / 100.000 femme / an. Variant globalement de 1/100000 en chine à 4/100000 dans les pays développés.

En effet 54% du MM touchant les hommes et prévalence plus élevée chez les personnes d'origine Africaine [31].

Au Maroc, l'incidence n'est pas encore comme vu l'absence de registre national de pathologies tumorales. Cependant il existe un registre des cancers de Rabat et qui montre que l'incidence du MM, en 2005 était de 2.12 nouveaux cas par 100000 habitants chez les hommes, et de 0.94 nouveaux cas par 100000 habitants pour les femmes [34].

Le MM est responsable d'environ 1% de décès par cancer et d'environ 19% des décès par hémopathie maligne [35].



***Circonstances
de découverte***

1.6. Circonstances de découverte :

Le myélome multiple peut être évoqué devant des symptômes, ou être découvert lors d'examens biologiques ou radiologiques.

➤ Symptômes évocateurs de myélome multiple :

Le plus souvent, le myélome multiple symptomatique est évoqué devant des douleurs osseuses ou rachidiennes typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III.

Parfois, le myélome multiple est découvert dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de :

- fractures pathologiques, en particulier vertébrales.
- signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires.
- signes d'insuffisance rénale aiguë.
- signes d'hypercalcémie.

Plus rarement, le myélome multiple est évoqué devant les signes cliniques suivants :

- infection(s) bactérienne(s) récurrente(s) ou persistante(s) .
- signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc.).

Exceptionnellement, le myélome multiple symptomatique est révélé par un syndrome d'hyperviscosité sanguine (principalement un déficit neurosensoriel non expliqué).

En l'absence de symptôme clinique, la suspicion de myélome multiple se fait au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique.

Les signes biologiques pouvant suggérer un myélome multiple sont :

- une vitesse de sédimentation (VS) élevée avec CRP normale.

La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident .

- ne anémie typiquement normochrome, normocytaire, arégénérative .
- une augmentation de la protidémie. Elle impose une EPP sérique pour déceler la présence d'un pic d'immunoglobuline qui est identifié dans 85 % des cas.
- Dans 15 % des cas les plasmocytes ne sécrètent que des chaînes légères d'immunoglobuline et l'EPP sérique ne décèle pas de pic mais une hypogammaglobulinémie.

On retrouve alors des chaînes légères dans les urines sous forme d'une protéinurie dite de Bence-Jones.

La protéinurie de Bence-Jones est mal détectée par les bandelettes réactives. La présence d'une protéinurie chez un sujet d'âge mur impose une électrophorèse des protéines urinaires .

- une hypercalcémie.
- • une insuffisance rénale.

Le myélome peut également être suspecté :

- lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM), réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale .
- lors de la découverte d'une ostéoporose fracturaire qui doit faire rechercher un myélome .
- dans le cadre d'un suivi d'un MGUS [36].



1.7. Diagnostic :

1.7.1. Hémogramme :

Avec une anémie dans 50% des cas, normochrome normocytaire, arégénérative. Liée à une insuffisance de production [une hémodilution (fortes protidémies) peut majorer l'anémie].

Sur frottis sanguin: hématies en rouleaux [liée à l'hyperprotidémie et la VS accélérée].

Pour le taux des plaquettes : diminuées dans 20 – 30% des cas au diagnostic (mauvais pronostic).

Pour les leucocytes : leur nombre normal ou peu diminué.

La neutropénie est possible [au diagnostic = excès de margination ; vraie dans les formes évoluées].

Le taux de lymphocytes est normal ou diminué (s'intensifie avec l'évolution).

Les plasmocytes (1-3%) sont retrouvés sur le frottis sanguin chez 15% des patients.

Dans 2 % des MM au diagnostic le nombre de plasmocytes sanguins est inférieur à 2 G/L quand il est > 20% soit > 2 G/L on parle de leucémie à plasmocytes « primitive » ou « de novo ».

Quand on l'observe en cours ou fin d'évolution (2% des MM également) = leucémie à plasmocytes « secondaire » [37].

1.7.2. Etude de la moelle osseuse :

Le myélogramme est un examen indispensable pour confirmer le diagnostic de myélome. Il s'agit d'un prélèvement de moelle osseuse, dans le sternum ou la crête iliaque. Cet examen est également appelé ponction médullaire ou ponction de moelle osseuse.

Une ponction médullaire est réalisée après anesthésie locale. Il s'agit du prélèvement d'un échantillon de moelle osseuse dans le sternum ou dans l'os iliaque. L'os est percé à l'aide d'un trocart, puis un peu de moelle osseuse est aspirée. Un frottis est alors réalisé en étalant un peu de moelle osseuse sur des lames.

Les cellules prélevées dans la moelle osseuse sont observées attentivement au microscope par un cytologiste afin de dénombrer les plasmocytes présents dans la moelle osseuse et d'observer leurs caractéristiques. Parfois, une analyse cytogénétique est également effectuée, afin de rechercher des anomalies chromosomiques dans les plasmocytes malades [38].

Richesse normale ou un peu diminuée (parfois augmentée si envahissement plasmocytaire massif). Plasmocytose > 10%, pouvant atteindre 100%.

Mais : la moelle osseuse semble normale dans 10% des cas de MM, par infiltration plasmocytaire inhomogène [éventuellement refaire la ponction dans un autre territoire ou réaliser une biopsie ostéomédullaire].

Autres lignées : diminuées en fonction de l'envahissement plasmocytaire. Les anomalies morphologiques sur les lignées myéloïdes sont absentes ou discrètes (quelques granulocytes hypogranuleux, quelques érythroblastes avec cytoplasme lacunaire (inflammation) ou quelques mégalo blasts intermédiaires).

Une érythroblastopénie vraie est rare.

Des signes évocateurs de syndrome myélodysplasique doivent toujours être recherchés (1-2% des cas au diagnostic, un peu plus ensuite avec la durée de survie des patients qui s'allonge).

Morphologie plasmocytaire : Sont plutôt associés à un bon pronostic :

Morphologie plasmocytaire normale (la moitié des patients), Présence de nombreux (> 15%) petits plasmocytes avec noyau mature et cytoplasme réduit (= aspect lymphoplasmocytaire).

Pronostic plus défavorable si :

Au moins 5% des plasmocytes ont un contour nucléaire irrégulier

Présence de $\geq 1\%$ de plasmoblastes = plasmocytes avec grand noyau à chromatine immature et nucléolée, et cytoplasme réduit (définissent les MM «plasmoblastiques») [37].

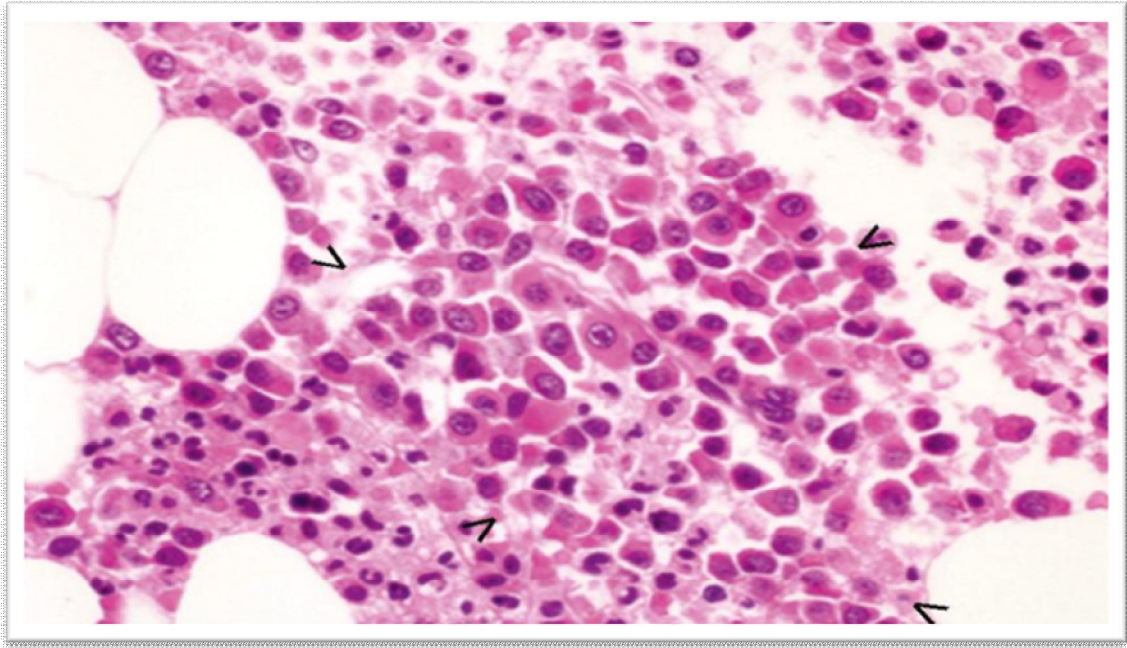
Dans près de la moitié des cas au diagnostic, les anomalies constatées sont insuffisantes pour faire le diagnostic de myélome. Dans ce cas, le changement de site de ponction mais aussi la biopsie ostéo-médullaire ou une biopsie chirurgicale d'un foyer permettent parfois d'obtenir une réponse.

La biopsie ostéo-médullaire peut se justifier si le myélogramme est non contributif avec une forte suspicion clinique. Il est souhaitable de privilégier un prélèvement en zone lésionnelle au mieux guidé par l'imagerie.

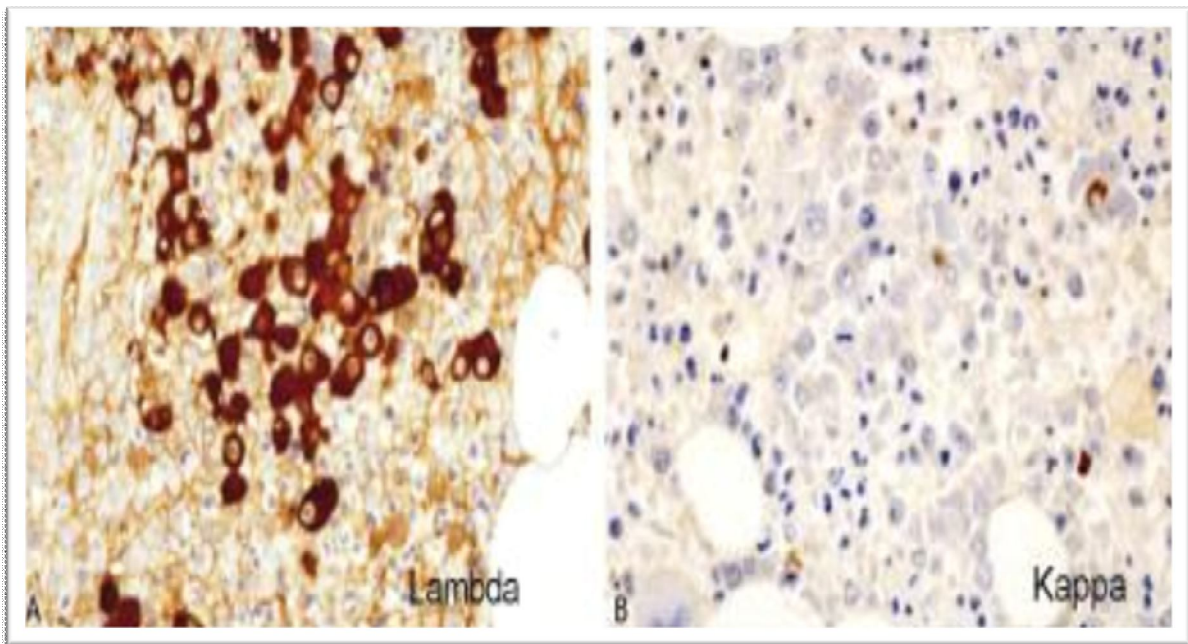
Le prélèvement est analysé en anatomie pathologique.

Critères diagnostiques : infiltration de la moelle par des plasmocytes, parfois atypiques avec mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie (tous les plasmocytes expriment à la surface la même chaîne légère).

En cas de plasmocytome isolé, le myélogramme est normal, et le diagnostic sera fait par une biopsie radioguidée de la lésion osseuse isolée. [39]



**Figure 5 : Microscopie : infiltration de la moelle par des plasmocytes
(amas de plasmocytes indiqué par les flèches) [40]**



**Figure 6 : Mise en évidence par immunohistochimie d'une monotypie :
la quasi-totalité des plasmocytes exprimant la chaîne légère lambda [40].**

1.7.3. La vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation (VS) est souvent très augmentée (> 100 mm à la 1ère heure). Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, elle doit faire évoquer le diagnostic de MM et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée [41].

Si VS normale dans un MM, penser à un myélome à chaînes légères ou non sécrétant.

1.7.4. Etude protéique :

1.7.4.1. L'ELECTROPHORESE DES PROTEINES :

C'est un examen de sang important dans la démarche diagnostique qui permet de fortement soupçonner la maladie. On peut observer plusieurs anomalies :

- Un taux de protéines dans le sang élevé, sauf s'il s'agit d'un myélome avec une protéinurie de Bence Jones.
- L'existence d'un pic anormal et étroit sur le tracé de l'électrophorèse. Ce pic correspond à l'immunoglobuline monoclonale.

Selon le lieu de migration sur le papier d'électrophorèse, il est possible de préciser le type de globuline sécrétée en excès. Souvent, il s'agit de pic gamma ou bêta-2. Ce pic s'accompagne d'une baisse relative de l'albumine et des immunoglobulines normales.

1.7.4.2. L'IMMUNOELECTROPHORESE DES PROTEINES :

✓ Dans le cas d'un myélome sécrétant

Cet examen permet de préciser le type de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée en excès. La fréquence des immunoglobulines monoclonales décelées est la suivante.

- Une immunoglobuline G (IgG) dans 60 % des cas.
- Une IgA2 dans 20 à 30 % des cas .
- Beaucoup plus rarement des immunoglobulines d'un autre type, IgD ou IgE et très rarement, deux paraprotéines différentes.

✿ Dans le cas d'un myélome non sécrétant

Dans de rares cas, le myélome est dit non excréteur car on ne retrouve pas un excès de protéines monoclonales dans le sang. Dans ce cas, l'immunoglobuline est retrouvée seulement à la surface des cellules médullaires [42].

1.7.4.3. BIOCHIMIE DES IG SÉRIQUES :

Protéines sériques totales: 60 -130 g/L.

Tracé électrophorétique (gel d'agarose, capillaire): montre un **pic monoclonal** pointu, à base étroite, symétrique, en bêta ou gamma, associé à une hypo gamma globulinémie.

➤ Sur ce tracé on détermine :

- L'importance quantitative du pic
- L'éventuelle hypoalbuminémie (facteur pronostique)
- La présence d'une hypo gamma globulinémie résiduelle

NB : dans 20% des cas : tracé normal ou hypo gamma globulinémie isolée.

☛ **Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) :** pour typer la chaîne lourde d'Ig (G, A, D) et la chaîne légère (K, L)

Remarque :

- le dosage des Ig (néphélométrie, immunodiffusion radiale) n'est pas utile mais peut être réalisé (précise la diminution des Ig normales résiduelles). Attention : le dosage des IgM est souvent entaché d'erreurs)

[Valeurs normales : IgG = 8-16 g/L Ig A = 1.5 -4 g/L IgM = 0.9 - 3 g/L]

☛ **Dosage des chaînes légères libres sériques d'Ig :**

Chez le sujet sain il y a un discret déséquilibre de synthèse des chaînes L par rapport aux chaînes H dans les plasmocytes : ce petit excès est excrété et se retrouve dans le sang puis est éliminé dans les urines.

Quand le nombre de plasmocytes augmente (MM, autres gammopathies, amylose AL, LLC et LNH B) il y a un excès de chaîne légère libre dans le plasma (éliminée ensuite dans les urines).

Principe du dosage (néphélométrique ou turbidimétrique) : on utilise des Ac dirigés contre des régions masquées des chaînes L quand elles sont associées aux chaînes lourdes d'Ig et démasquées quand elles sont libres.

Utilité dans le MM :

En screening de l'exploration d'une gammopathie, avec l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunofixation il permet de ne pas avoir à utiliser les dosages sur urines de 24 H (sauf pour l'amylose AL).

Il a un impact pronostique dans toutes les gammopathies (MM, formes indolentes, MGUS).

☛ Classement biochimique:

- * 2/3 sont K et 1/3 Lambda
- * Ig G : 60-65% des cas
- * Ig A : 20% des cas
- * chaînes légères libres : 15% (chaîne lourde est non sécrétée ou non synthétisée dans ce cas : absence de pic sérique et chaîne légère produite en excès retrouvée dans les urines.
- * plus rarement: IgD, non excrétants, non synthétisants, IgM, IgE (rares ou exceptionnels).

1.7.4.4. BIOCHIMIE DES PROTEINES URINAIRES :

La bandelette urinaire ne met en évidence que l'albumine.

Protéinurie de Bence Jones = chaîne légère de l'Ig monoclonale [appelée aussi protéine thermo soluble de Bence Jones car précipite par chauffage des urines à 60-70°C puis se redissout à plus haute température].

Aujourd'hui : mise en évidence par immunofixation, qui définit aussi sa nature kappa ou lambda.

Dans la plupart des cas : > 1g/j ou 1g/L (parfois >10 g/L).

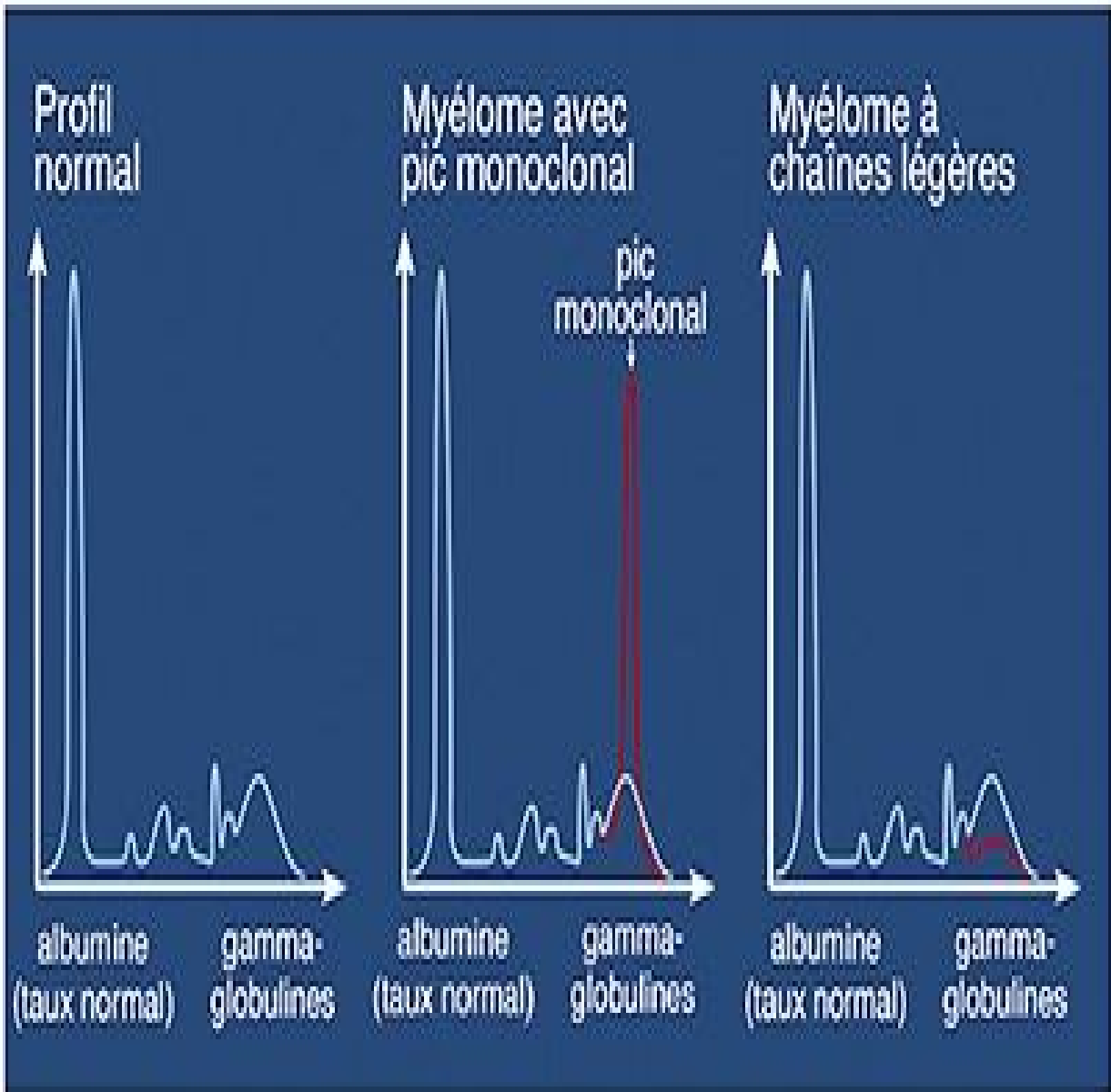


Figure 7 : Électrophorèse des protéines sériques [43]

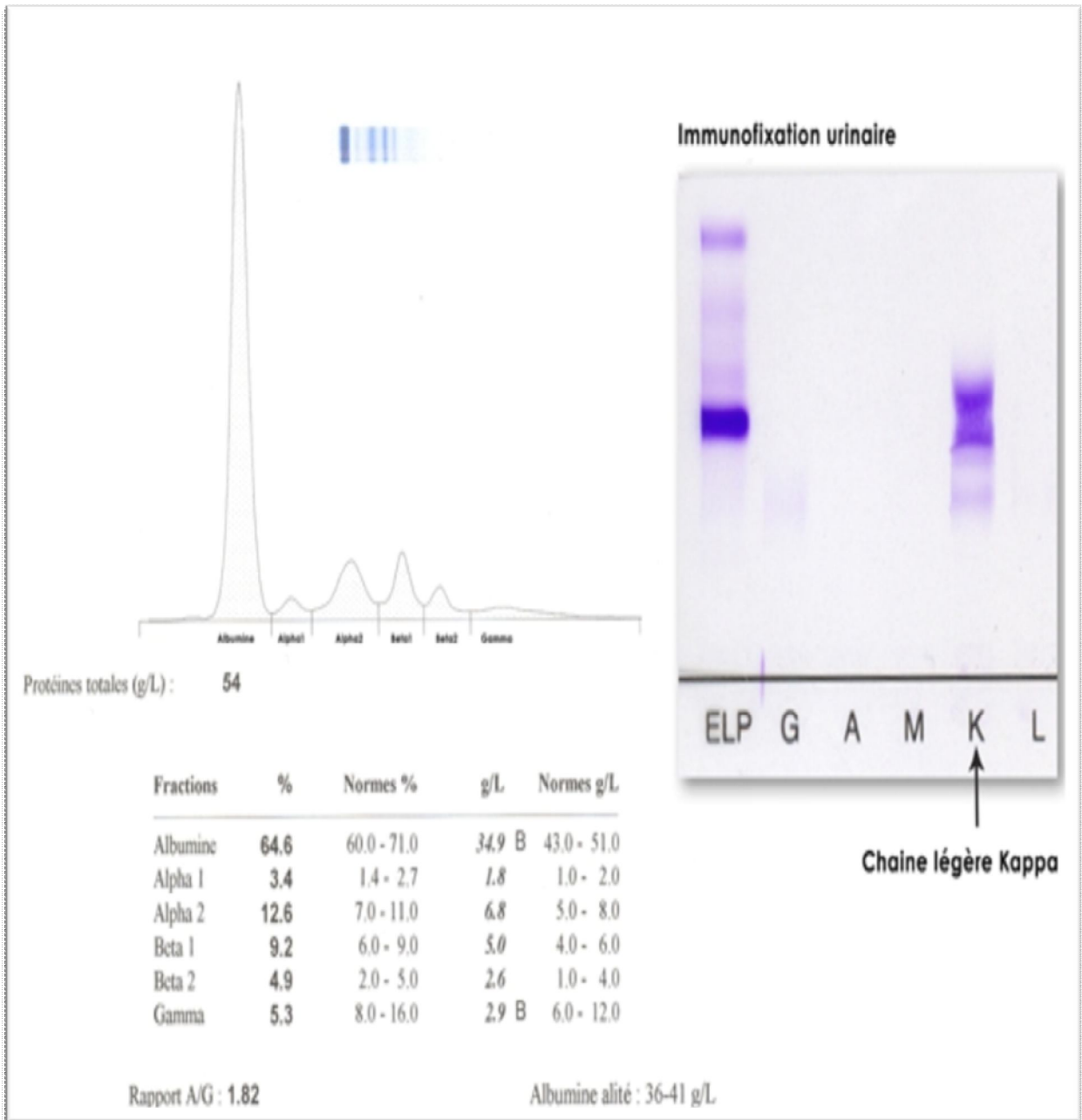


Figure 8 : Immunofixation des protéines sériques[44]

1.7.5. Autres examens biologiques :

Sont à réaliser chez tout patient au diagnostic d'un MM:

- **Calcémie** : **hypercalcémie > 110 mg/L (2.75 mMol/L) dans 30% des cas** (anomalie du métabolisme phosphocalcique, reflet de l'ostéolyse induite par la tumeur).
- **Créatininémie** : **Insuffisance rénale si créatininémie > 20 mg/L ou > 175 µmol/L** (= insuffisance rénale par tubulopathie induite par les chaînes légères d'Ig) dans 20% des cas.
- **béta-2 microglobuline sérique** : reflet de la masse tumorale ; puissant facteur pronostique (si > 3 mg/L = forte masse tumorale).
- **CRP** : protéine synthétisée par le foie sous contrôle de l'IL-6 ; son dosage est le reflet indirect de la production d'IL-6 (si > 6 mg/L = clone plasmocytaire agressif).
- **LDH** : augmentées chez 15% des patients (= signe clone plasmocytaire agressif).
- **Recherche d'anomalies cytogénétiques** : t (4;14) et del 17p sont de mauvais pronostic (recherchées par technique FISH interphasique dans les plasmocytes médullaires isolés).
- **Hypoalbuminémie** : si < 35 g/L (reflet d'un clone agressif) [37].

1.7.6. Bilan radiologique :

Bilan radiologique standard

Le bilan radiologique standard reste l'élément essentiel du bilan initial du M.M.

Des lésions osseuses sont retrouvées chez 80% des patients atteints de myélome et il y a un lien entre le nombre de lésion ostéolytique et la charge tumorale.

Le bilan radiographique comprend une radio: Du crâne, du rachis, du bassin, du thorax et des humérus et des fémurs.

- Les atteintes myélomateuses ont des présentations variables comme des lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce sans sclérose périphérique, une déminéralisation diffuse, un scalloping endostéal et une fracture pathologique.
- Le POEMS (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-protéine et skin lésion) peut présenter des lésions osteocondansante.[45]

Ce bilan contribue à l'établissement du stade du myélome selon la classification de Durie-Salmon (**fig.9**). D'autres examens peuvent être réalisés en fonction du contexte.



Figure 9 : Radiographie de profil du crâne montrant des lésions ostéolytiques multiples bien limitées (flèches), les lacunes « à l'emporte-pièces »[46].



Figure 10 : Radiographie de profil du fémur montrant un plasmocytome solitaire lytique situé au tiers inférieur du fémur [46].

✚ L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est l'imagerie la plus utilisée pour rechercher l'infiltration de la moelle osseuse (rachis et bassin) : elle peut montrer des anomalies alors que les radiographies sont normales. Elle permet de reconnaître le caractère agressif d'une fracture vertébrale (cf. Item 304 (Imagerie) - Tumeurs des os primitives et secondaires).

L'IRM du rachis et du bassin doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire.

Elle est indiquée en cas de plasmocytome isolé à la recherche d'autres localisations. Le nombre de lésions focales en IRM a une valeur pronostique et s'intègre dans la stadification « Durie-Salmon plus » (**fig. 11**) [47].

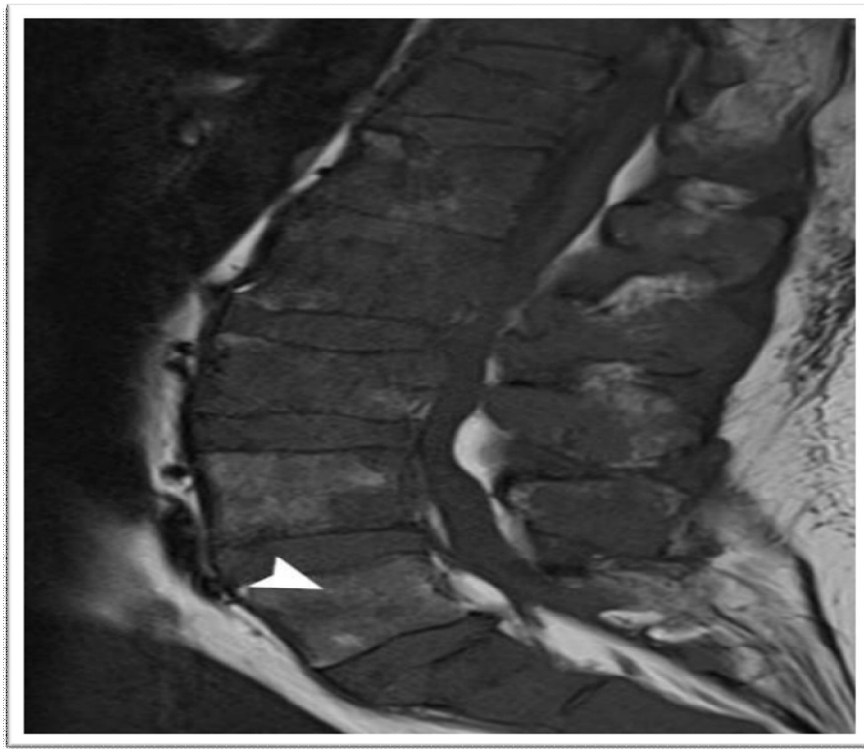


Figure 11 : IRM de la colonne vertébrale lombaire (coupe sagittale T1) montrant une infiltration diffuse de la moelle osseuse vertébrale qui apparaît en hyposignal T1 ; seule la vertèbre L5 (tête de flèche) conserve un signal normal[48].

Différents types d'infiltrations sont possible, focale, multifocale, hétérogène (aspect en poivre et sel), ou diffuse.

Une moelle osseuse normale ou une infiltration hétérogène en poivre et sel est associé a une meilleure survie globale[45].

🚦 La tomodensitométrie (TMD)

La TMD peut être indiquée lorsque l'IRM n'est pas réalisable (contre-indication), il est plus performant que les radiographies pour la recherche de lésions osseuses, notamment des fractures (**fig. 12**) [47].

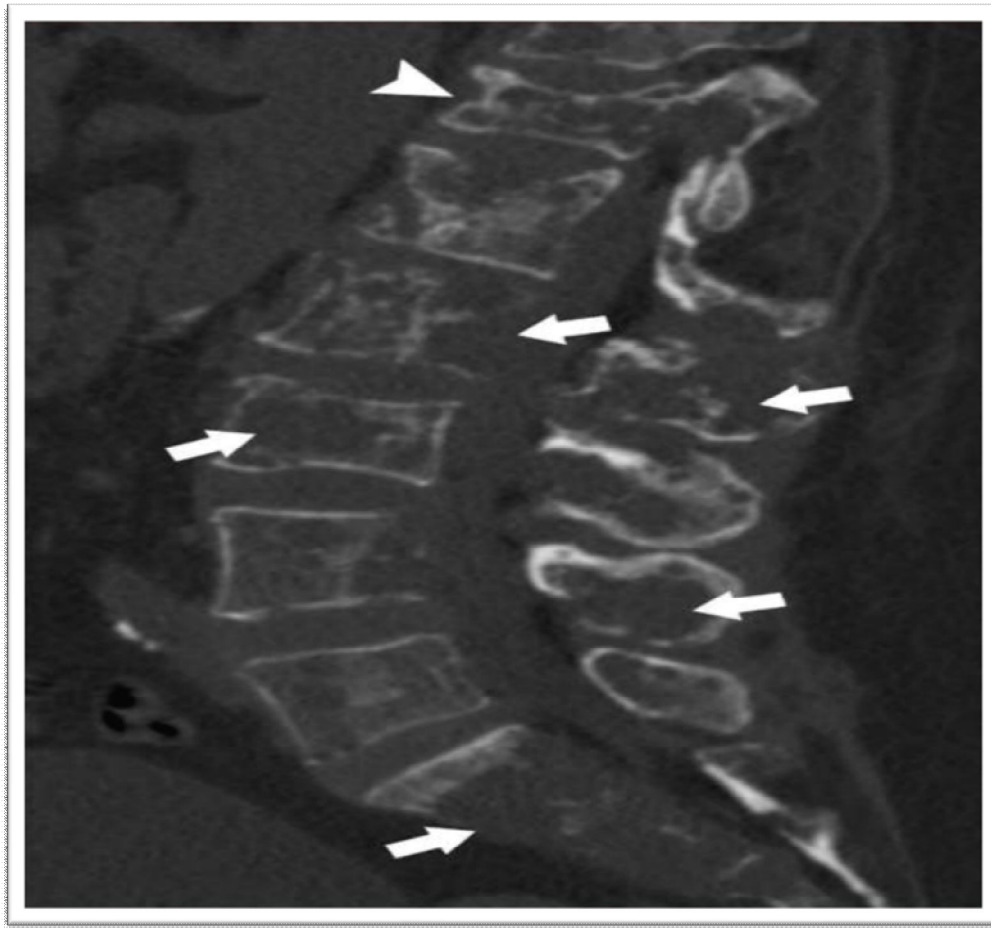


Figure 12 : TMD de la colonne vertébrale lombaire (reconstruction sagittale) montrant de multiples lésions ostéolytiques (flèches)[48].

La TMD basse dose est plus rapide à réaliser que l'ensemble des clichés radiographiques, il est plus sensible pour la détection des lésions et permettrait une meilleure évaluation du risque de fracture pathologique.

Cependant, il reste plus irradiant que les radiographies, et l'interprétation des déminéralisations diffuses restent problématique [45] .

✚ TEP-FDG corps entier

Elle est recommandée en cas de plasmocytome isolé, à la recherche d'autres localisations. Sa sensibilité est supérieure à celle de la radiographie standard. Elle permet d'obtenir un examen « corps entier » et sa réalisation au diagnostic aurait une valeur pronostique (selon le nombre de lésion, l'intensité de fixation des lésions et les atteintes extramédullaires). La TEP-FDG au diagnostic s'intègre dans la stadification « Durie-Salmon plus » (**fig. 13**). [42]

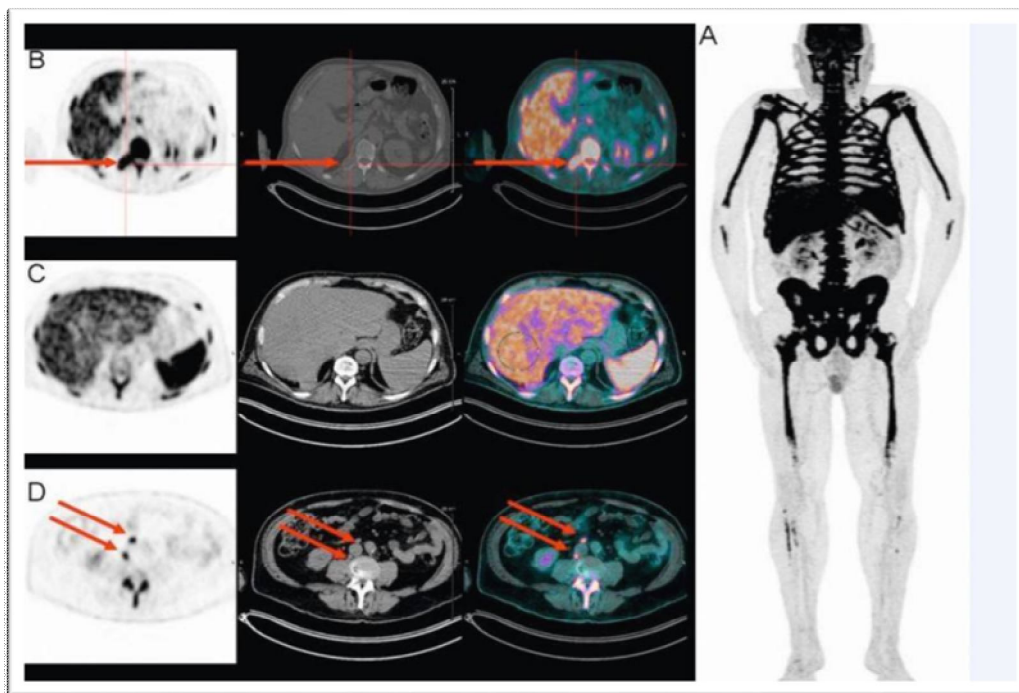


Figure 13 : Examen TEP-FDG effectué dans le cadre du bilan initial d'un myélome multiple. La TEP-FDG montre une fixation très intense et pathologique du squelette et met en évidence des fixations extra-osseuses, notamment ganglionnaires et spléniques [48].



Critères de diagnostic

1.8. Critères de diagnostic:

1.8.1. Critères de diagnostic du MM du SWOG(south- west -oncology -group)

Critères majeurs

- Plasmocytome sur biopsie tissulaire
- Plasmocytose médullaire supérieure à 30%
- Composant monoclonal :
 - supérieur à 35g/l s'il s'agit d'un IgG
 - supérieur à 20g/l s'il s'agit d'une IgA
 - supérieur ou égal à 1g/24H s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne lambda ou kappa en l'absence d'amylose

Critères mineurs

- Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30%
- Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
- Lésions osseuses lytiques
- Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5g/l, IgA < 1g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur plus un critère mineur, ou 3 critères mineurs.

1.8.2. Critères de diagnostic du MM symptomatique selon les recommandations de l'international myeloma working group (2003) (IMWG)

Le diagnostic de myélome multiple symptomatique (par opposition au myélome asymptomatique et au MGUS) repose sur trois critères : D'une part la présence d'un composant monoclonal dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration. En l'absence de composant monoclonal détectable, un rapport kappa lambda anormal sur le dosage des chaînes libres urinaire peut satisfaire ce critère .

D'autre part la présence d'une plasmocytose médullaire monoclonale ou la présence d'un plasmocytome prouvée par biopsie. En cas de myélome non sécrétant (pas de composant monoclonal et rapport kappa lambda anormal), la plasmocytose médullaire doit être supérieure à 10%.

Et enfin la présence d'au moins un des critères **CRAB** qui, indépendamment de la symptomatologie clinique, définissent les atteintes organiques dues à la maladie, à savoir :

- **C** pour hypercalcémie (≥ 115 mg/L ou $\geq 2,65$ mmol/L)
- **R** pour insuffisance rénale (créatininémie > 173 μ mol/L ou > 20 mg/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)[49][50][51] .

Le groupe de la Mayo Clinic a cependant complété ces critères par la suite, en précisant que la protéine monoclonale devait être d'isotype IgG ou IgA, et que les plasmocytes médullaires devaient avoir un caractère clonal . Ces ajouts ont été pris en compte dans la définition du SMM de l'IMWG en 2010 [52] [53].

Tableau I : Critères diagnostiques différenciant le myélome multiple symptomatique, le myélome multiple asymptomatique et la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)[54] [55]

Myélome multiple symptomatique	Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
	présence dans le sérum ou dans les urines d'une protéine monoclonale (sauf dans le cas d'un myélome non sécrétant)
	présence d'une atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire, particulièrement critères CRAB
Myélome multiple asymptomatique (indolent)	Prolifération plasmocytaire $\geq 10\%$
	ET/OU présence d'une protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L
	ET absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)
MGUS	Plasmocytose médullaire $< 10\%$
	protéine monoclonale < 30 g/L
	absence d'atteinte organique pouvant être attribuée à la prolifération plasmocytaire (notamment des critères CRAB)

1.8.3. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé »

1.8.3.1. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé » 2008

La classification OMS des tumeurs hématopoiétiques et des organes lymphoïdes, publiée en 2001, est basée sur la description d'entités définies par un ensemble de critères, morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. Elle reprenait en la complétant la « REAL classification ». La classification publiée en 2001 devait être actualisée. En effet, depuis 2001, de nouvelles entités ont été décrites. D'autres proliférations, qui n'étaient considérées que comme des variants ou sous-types d'entités reconnues, ont acquis un statut d'entité à part entière dans la classification 2008. De plus, cette classification inclut de nouveaux variants morphologiques d'entités précédemment reconnues et de nouveaux marqueurs ayant un intérêt diagnostique et/ou pronostique. Ces dernières années, les progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (analyse du transcriptome et CGH-arrays) ont permis de déterminer la signature moléculaire de certains lymphomes et ces données méritaient d'être incorporées dans la définition de certaines entités. L'importance relative de chacun des critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques varie d'un lymphome à l'autre mais les critères morphologiques et immunophénotypiques restent la pierre angulaire du diagnostic. Néanmoins, le diagnostic de certaines proliférations nécessite une connaissance de la présentation clinique (localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire) ou localisations privilégiées à certains organes. Une autre particularité de la nouvelle classification est de mettre l'accent sur les particularités liées à l'âge (exemple lymphome folliculaire de l'enfant ou lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé). Schématiquement, dix nouvelles entités de lymphomes B et huit développées à partir des lymphomes T sont maintenant reconnues.

Comme la classification précédente, deux grands types de lymphomes sont distingués, ceux développés à partir des précurseurs lymphoïdes (leucémies/lymphomes lymphoblastiques) et ceux développés à partir des cellules B ou T/NK matures/périphériques. Par ailleurs, des lymphomes survenant chez l'enfant ou le sujet âgé ont été inclus dans la nouvelle classification. La liste des lymphomes non hodgkiniens B et T est donnée dans le Tableau II. Seules seront mentionnées quelques particularités des lymphomes les plus fréquents. [56]

Tableau II : Classification de l'OMS des lymphomes (2008) [56].

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ)	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK ⁺ ^a
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK⁻^a</i>
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant)	Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané ^a	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome du manteau	Lymphome hépatosplénique
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant ^a
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes ^a	Lymphome d'allure hydroa vaccininiforme ^a
Lymphome B médiastinal (thymique)	Avec présentation cutanée
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) ^a	Mycosis fungoïde
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central ^a	Syndrome de Sézary
Lymphome intravasculaire	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+
Granulomatose lymphomatoïde	(lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i>	Lymphome primitif cutané gamma/delta ^a
Lymphome à grandes cellules ALK ⁺ ^a	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8⁺^a</i>
Lymphome plasmoblastique	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4⁺^a</i>
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt ^a	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique ^a	
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Hyperplasie plasmocytaire	Prolifération monomorphe post-transplantation
Prolifération de type mononucléose infectieuse	
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	

^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Tableau II : Classification des lymphomes hodgkiniens

Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire

Lymphome hodgkinien classique^a

Scléronodulaire

Riche en lymphocytes

À cellularité mixte

Avec déplétion lymphoïde

^a Les cellules atypiques de cette forme de lymphome hodgkinien initialement désignées variante lymphohistiocytaire des cellules de Reed-Sternberg (cellules L-H) ou *popcorn cells* sont maintenant appelées cellules LP pour *lymphocytic predominant cells (LP cells)*.

Tableau II : Classification des proliférations histiocytaires et des cellules dendritiques

Tumeur des précurseurs des cellules dendritiques

Prolifération des cellules dendritiques plasmacytoïdes

Tumeur des cellules histiocytaires/dendritiques/matures

Sarcome histiocytaire

Histiocytose Langherhansienne

Sarcome des cellules de Langherhans

Sarcome des cellules dendritiques interdigitées

Tumeur/sarcome des cellules folliculaires dendritiques

Tumeur des cellules réticulaires fibroblastiques

Xanthogranulome juvénile disséminé

1.8.3.2. Classification OMS « Organisation Mondiale de la santé » 2016 :

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 Hématopoïétiques et lymphoïdes et la monographie associée représentent les lignes directrices établies pour le diagnostic des lymphomes. Cependant, il y a eu par la suite des avancées importantes avec des implications cliniques et biologiques significatives. Une révision majeure est publiée et qui sera une mise à jour de la quatrième édition et pas vraiment une nouvelle cinquième édition car il ya encore d'autres volumes en attendant la quatrième édition de la série de monographies de tumeurs de l'OMS. Parce qu'il est considéré comme faisant partie de la quatrième édition, Les entités provisoires seront promues à des entités définies et un petit nombre de nouvelles entités provisoires ajoutées, il n'y aura pas de nouvelles entités.

La révision 2016 de la classification OMS des tumeurs du tissu lymphoïde traduit un consensus entre hématopathologistes, généticiens et cliniciens concernant les entités actuelles et l'addition d'un nombre limité de nouvelles entités provisoires. La classification et la monographie associée ont pour objectifs d'apporter une mise à jour des catégories et critères pour le diagnostic des différentes entités, avec les corrélations biologiques et cliniques.

Un élément important qui imprègne de nombreuses parties de la nouvelle monographie dérive d'une explosion de nouveaux effets cliniques, pathologiques et génétiques /Moléculaires concernant les lymphomes de «petites cellules B». Le concept qu'il existe des proliférations lymphoïdes que nous avons utilisées pour diagnostiquer lymphoïdes, mais qui ne sont pas considérés comme tels en 2016 [57].

Tableau III : Classification 2016 de l'OMS des tumeurs lymphoïdes, histiocytaires et dendritiques matures. [58]

Tumeurs des cellules B à maturité
Leucémie lymphocytaire chronique / petit lymphome lymphocytaire
Lymphocytose monoclonale des lymphocytes B *
Leucémie prolymphocytaire des lymphocytes B
Lymphome splénique de la zone marginaleµ
Leucémie de cellules veluesµ
Lymphome splénique des cellules B / leucémie, inclassableµ
Splénique pulpe rouge diffuse petit lymphome Bµ
Variante de la leucémie des cellules veluesµ
Lymphoplasmacytic lymphomaµ
Macroglobulinémie de Waldenstrom"
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), IgM *
M maladie des chaînes lourdes
G maladie des chaînes lourdes
Une maladie de chaîne lourdeµµLa gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), IgG / A *µµMyélome des cellules plasmiquesµµPlasmocytome solitaire osseuxµµPlasmocytome extra-osseuxµµLes maladies monoclonales de dépôt d'immunoglobulines *
Lymphome marginal extranodal du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (lymphome MALT)
Lymphome de la zone marginale nodale
Lymphome ganglionnaire nodal pédiatrique
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire in situ *
Lymphome folliculaire de type duodéal *

Tableau III. (suite)

Lymphome folliculaire de type pédiatrique *

Grand lymphome à cellules B avec réarrangement IRF4 *

Lymphome central du follicule cutané primaire

Lymphome de la cellule du manteau

Néoplasie in situ des cellules du manteau *

Lymphome diffus des grandes cellules B (DLBCL), NSA

Centre germinal Type de cellule B *

Type de cellules B activées *

Lymphome à cellules B à cellules T riches en histiocyte

DLBCL primaire du système nerveux central (SNC)

DLBCL cutanée primaire, type jambe

EBV1 DLBCL, NOS *

EBV1 ulcère mucocutané *

DLBCL associée à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome primitif de lymphome B médiastinal

(thymique) Lymphome de grandes cellules B intravasculaire

ALK1 grand lymphome de cellules B

Lymphome plasmablastique

Lymphome d'épanchement primaire

HHV81 DLBCL, NOS *

Lymphome de Burkitt

Lymphome de type Burkitt avec aberration 11q *

Lymphome de haute qualité à lymphocytes B, avec réarrangements MYC et BCL2 et μ / ou BCL6 * Lymphome à cellules B de haut grade, NOS *

Lymphome de cellules B, inclassable, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le DLBCL et le lymphome de Hodgkin classique

Tumeurs matures T et NK

Leucémie prolymphocytaire des lymphocytes T

Tableau III. (suite)

Leucémie lymphocytaire granulaire à cellules T
Trouble lymphoprolifératif chronique des cellules NK
La leucémie agressive des cellules NK
Lymphome systémique EBV1 des lymphocytes T de l'enfance *
Trouble lymphoprolifératif semblable à un vacciniforme de type Hydroa *
Leucémie / lymphome T des cellules adultes
Lymphome NK- / T-cellulaire extranodal, type nasa
Lymphome lymphocytaire T associé à l'entéropathie
Lymphome de cellules T intestinales monomorphes épithéliotropes *
Trouble lymphoprolifératif des cellules T indolentes du tractus gastro-intestinal *
Lymphome hépatosplénique lymphocytaire T
Lymphome T de type panniculite sous-cutanée
Les infections fongiques
Syndrome de Sezary '
Affections lymphoprolifératives des cellules T CD301 cutanées primaires
Papulose lymphomatoïde
Lymphome primitif anaplasique à grandes cellules
Lymphome cutané primitif gd T-cellulaire
CD81 peau épidermotrope cutanée cytotoxique agressive
Acral CD81 T Lymphome cutané primaire T *
Trouble cutané primitif cutané lymphoprolifératif CD41 petit / moyen *
Lymphome périphérique des lymphocytes T, NSA
Lymphome angio-immunoblastique des lymphocytes T
Lymphome T Folliculaire *
Lymphome périphérique Nodal T avec phénotype TFH *
Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK1
Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK2 *
Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à des implants mammaires *
Hodgkin lymphome
Le lymphome de Hodgkin prédomine lymphocyte nodulaire
Le lymphome de Hodgkin classique

Tableau III. (suite)

Sclérose nodulaire Le lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est riche en lymphocytes

lymphome de Hodgkin

Lymphome de Hodgkin appauvri en lymphocytes classiques

Les troubles lymphoprolifératifs posttransplant (PTLD)

Hyperplasie des cellules plasmatisques PTLD

Mononucléose infectieuse PTLD

PTLD hyperplasie folliculaire florale *

Polymorphic PTLD

PTLD monomorph (types de cellules B et T / NK)

Classique de Hodgkin

Tumeurs des cellules histiocytaires et dendritiques

Sarcome histiocytaire

Histiocytose des cellules de Langerhans

Sarcome de cellules de Langerhans

Tumeur indéterminée de cellules dendritiques

Interdiffusion du sarcome des cellules dendritiques

Sarcome des cellules dendritiques folliculaires

Tumeur des cellules réticulaires fibroblastiques

Xanthogranulome juvénile disséminé

Maladie d'Erdheim-Chester *

Provisional entities are listed in italics. *Changes from the 2008 classification.



Formes cliniques

1.9. Formes cliniques :

1.9.1. Gammaopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) :

Appelée également GMSI, ou Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS).

Situation fréquente : > 60% des pics monoclonaux découverts.

Prévalence : 1% des patients de 50 ans, 3% des patients de 70 ans.

Trois critères doivent être présents :

- ⊕ Aucun signe clinique du MM (absence de signes osseux, rénaux, pas d'anémie= pas de critères CRAB):
- ⊕ Présence d'un pic monoclonal sérique IgG ou IgA (< 30 g/L) et plasmocytose médullaire clonale < 10%.

Cet état reste stable très longtemps, avec un taux de transformation en myélome de 1% par an, justifiant une surveillance indéfinie. [37]

1.9.2. Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare :

Il s'agit des myélomes à chaîne légère libres : avec une VS souvent basse ou peu augmentée, et à l'électrophorèse des protéines sériques une hypogammaglobulinémie, Ils se compliquent très fréquemment d'insuffisance rénale Du myélome à IgD (2 % des cas) particulièrement grave, se complique souvent d'insuffisance rénale.

⊕ **Des myélomes à IgM et à IgE**

⊕ **Et des myélomes non sécrétant** : incluant les myélomes non sécrétants « vrai » ou il n'y a pas de synthèse d'immunoglobulines ou myélome non excréteur ou l'immunoglobuline est synthétisée mais non sécrétée (2 % des cas) .

1.9.3. Plasmocytome solitaire :

Le plasmocytome est une tumeur maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale pouvant être solitaire ou secondaire à un myélome multiple.

Le plasmocytome solitaire est une tumeur plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse avec absence d'envahissement médullaire. Associée ou non aux mêmes anomalies biologiques que dans le MM (plasmocytome sécrétant). Il est rare et affecte typiquement des sujets plus jeunes que ne le fait le myélome.

Les plasmocytes solitaires osseux :

- ⊕ Peuvent siéger sur le rachis ou bien sur les os long.
- ⊕ Ont un aspect radiologique lytique, kystique ou polykystique.
- ⊕ Malgré un traitement local bien conduit, seuls 15 à 20 % des cas n'évolueront pas à la longue (à 10 ans) vers un myélome multiple.

1.9.4. Les plasmocytomes solitaires extra-osseux :

- Siègent avec prédilection au niveau des voies aéro-digestives supérieures, parfois au niveau du tube digestif (intestin grêle, estomac notamment) ;

1.9.5. évoluent vers un myélome de manière également fréquente

1.9.6. Leucémie à plasmocytes :

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë avec insuffisance médullaire marquée ; une hépato-splénomégalie ; présence de signes généraux, fièvre ; et plasmocytose circulante supérieure à $2 \times 10^9/L$ (ou 20 % des cellules du sang périphérique).

Il faut distinguer les leucémies à plasmocytes primitives du passage leucémique parfois important observé secondairement dans certains cas à une phase avancée du MM. son pronostic est particulièrement redoutable.

1.9.7. Myélome ostéosclérosant (POEMS syndrome) :

Le POEMS syndrome associe dans sa forme complète une polyneuropathie (P) ; une organomégalie (O) ; une endocrinopathie (E) ; une dyscrasie plasmocytaire (M pour " M component ") qui correspond parfois à un authentique myélome ou à un plasmocytome solitaire ; et des anomalies cutanées (S pour " skin "). L'atteinte osseuse est souvent condensante.

La chaîne légère, comme souvent lorsqu'il existe une neuropathie périphérique sensitivomotrice, est lambda dans la grande majorité des cas.

1.9.8. Myélome condensant :

Le myélome condensant (3-4 % des myélomes) se traduit par des lésions ostéocondensantes plurifocales ou, plus souvent, par une ostéocondensation diffuse. Il survient chez des patients plus jeunes et est volontiers associé à une neuropathie périphérique (85 % des cas). Il peut s'intégrer dans le POEMS syndrome [59].



***Evolution du myélome
multiple***

1.10. Evolution du myélome multiple :

L'évaluation du stade d'évolution d'un cancer repose sur un ensemble de tests de diagnostic et d'examen permettant d'évaluer la nature précise et l'étendue de la maladie. La détermination précise du stade d'un cancer est l'un des facteurs déterminant pour le choix du type de traitement.

Le but de l'évaluation précise du stade a trois objectifs :

- **Thérapeutique** : permettre d'établir le traitement le plus adéquat pour le patient
- **Pronostique** : contribuer à tenter de prévoir l'évolution de la maladie
- **Prospectif** : aider de futurs patients en répertoriant votre réponse au traitement et en la comparant aux réponses d'autres traitements à un même stade du même cancer. Ceci est nécessaire pour que les médecins puissent déterminer quel traitement donne les meilleurs résultats selon les patients et les cancers, de façon à écarter les traitements donnant les réponses les moins performantes [60].

1.10.1. Classification Durie-Salmon :

La classification de Durie et Salmon repose sur les résultats des analyses sanguines, des analyses d'urine et des radiographies pour déterminer le stade du myélome multiple. La classification de Durie et Salmon repose sur les facteurs suivants :

- Quantité d'hémoglobine dans le sang.
- Quantité de calcium dans le sang.
- Nombre de lésions osseuses observées à la radiographie.
- Quantité de protéines monoclonales (protéines M) dans le sang ou l'urine (IgG, IgA, chaînes légères libres).

1.10.1.1. Le stade I - myélome de faible masse tumorale

La masse tumorale est inférieure à 600 milliards de cellules malignes/m². Tous les critères diagnostic, suivants, sont présents :

- ⊕ Une hémoglobine (Hb) > 10 g/L.
- ⊕ Une calcémie < 120 mg/L (3 mmol/L).
- ⊕ Une absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé unique.
- ⊕ Un taux d'immunoglobuline monoclonale faible.
- ⊕ IgG < 50 g/L.
- ⊕ IgA < 30 g/L.
- ⊕ Ig à chaîne légère (protéinurie de Bence Jones) < 4 g/24 heures.

1.10.1.2. Le stade II -intermédiaire

La masse tumorale va de 600 à 1 200 milliards de cellules malignes/m².

Le myélome ne répond ni à la définition du stade I, ni à celle du stade III.

1.10.1.3. Le stade III - myélome de forte masse tumorale

La masse tumorale est supérieure à 1 200 milliards de cellules malignes/m². Il est défini par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Un taux d'hémoglobine < 8,5 g/L.
- Une calcémie > 120 mg/L (3 mmol/L).
- Des lésions osseuses multiples (> 3 lésions).
- Un taux élevé d'immunoglobuline monoclonale.
- IgG > 70 g/L.
- IgA > 50 g/L.

- Ig à chaînes légères (p rotéinurie de Bence Jones) > 12 g/24 heures.

■ **Sous-stades de la classification de Durie et Salmon :**

Elle prend en compte l'état de la fonction rénale.

- Stade A : la fonction rénale est correcte et la valeur de la créatininémie est inférieure à 20 mg/L (ou 180 µmol/L).
- Stade B : la fonction rénale est détériorée. L'insuffisance rénale est caractérisée par une créatininémie supérieure à 20 mg/L (ou 180 µmol/L).

Les lésions osseuses sont cotées de la manière suivante :

- 0 = pas de lésions osseuses.
- 1 = ostéoporose.
- 2 = lésions de lyse osseuse.
- 3 = lésions osseuses majeures et fractures [61].

1.10.2. Classification ISS «International Staging System » :

Le système international de staging (ISS) est une alternative nouvelle et plus rentable au système de stadification de Durie-Salmon. L'ISS est basée sur l'évaluation de deux résultats d'analyses sanguines: la bêta-2-microglobuline (β 2-M) et l'albumine. L'analyse de la microglobuline bêta-2 en association avec l'albumine a montré la plus grande puissance pronostique pour le myélome multiple. Alors que l'ISS a été récemment développé, il a déjà été prouvé plus sensible dans la discrimination entre trois étapes du myélome. Ces stades indiquent des niveaux différents de taux de survie projetés et indiquent des stratégies de traitement du myélome de plus en plus agressives.[62]

Tableau IV : Système international de classification du myélome multiple (2005). Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie [62]

STADES	CRITERES	MEDIANE DE SURVIE
Stade I	β_2 mciroglobuline < 3,5 mg/L Albumine \geq 35 g/L	62 mois
Stade II	Aucun critère pour le stade I ou II	44 mois
Stade III	β_2 microglobuline > 5,5 mg/L	29 mois



1.11. Traitement de Myélome multiple :

1.11.1. Buts de traitement

Les malades atteints de MM peuvent décéder précocement par la survenue des complications sévères liées à l'évolutivité de la maladie ou par des infections ou des 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'immunoglobuline circulante donne un réel avantage de survie.

Les objectifs du traitement sont :

- Améliorer la survie globale [du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie [morbidité osseuse].
- Eviter les complications infectieuses [vaccination anti pneumococcique].
- Limiter la toxicité du traitement [sujets >65 ans +++].

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

Cette distinction est essentiellement liée à l'âge : les patients de <65 ans sont habituellement considérés comme éligibles pour HDT et ASCT. Toutefois, en raison d'importantes comorbidités chez le patient jeune ou au contraire d'un excellent état général chez le patient de plus de 65 ans, liée aussi au stade, aux facteurs pronostiques (ISS), aux facteurs cytogénétiques, à la fonction rénale et l'acceptation du patient[63].

1.11.2. Réponse au traitement :

Les critères de réponse au traitement ont été uniformisés dès 2006 et permettent de distinguer une SCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Remission) ou PR (Partial Remission). La qualité de la réponse au traitement est un facteur clef ayant démontré un impact pronostique sur la survie sans maladie et la survie globale, la réponse a été évaluée toutes les 4 semaines avant et au moins toutes les 12 semaines après l'ASCT.

Les critères de progression du MM sont également clairement établis par le groupe de travail international du MM et définis en fonction des différents paramètres de suivi possibles

Tableau V : Critères de réponse au traitement selon IMWG [65]

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
RC stringente	-RC + rapport κ/λ normal et absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie
RC	-Immunofixation sérique et urinaire négative
	-Plasmocytose médullaire $\leq 5\%$
TBRP	-Disparition des plasmocytomes
	-IgM non détectée à l'électrophorèse ou
	-Diminution $\geq 90\%$ de l'Ig sérique et PBJ $< 100\text{mg}/24\text{ h}$
RP	-Diminution de l'IgM sérique $\geq 50\%$ et diminution de la PBJ $\geq 50\%$ ou $< 200\text{mg}/24\text{h}$
	-Si Ig non mesurable : baisse d'au moins 50% de la différence entre la CL atteinte et celle non atteinte
	-Si chaînes légères libres non mesurables : diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire (si valeur initiale $\geq 30\%$)
	-Diminution d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes initialement présents
Maladie stable	-Absence de critère de RC, TBRP, RP ou progression
Catégorie de rechute	Critères de rechute : 1 ou plus
Maladie progressive (calcul	Augmentation d'au moins 25% par rapport au taux initial pour :
DDP et SSP)	-Ig monoclonale (augmentation d'au moins 5g/l)
	- PBJ (augmentation d'au moins 200mg/24h)
	- Différence entre la chaîne légère atteinte et non atteinte
	- Plasmocytose médullaire (au moins 10%)
	Apparition d'une hypercalcémie ($>115\text{mg/l}$ ou $2,65\text{mmol/l}$)
Rechute après RC	Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes
	-Réapparition de l'Ig en immunofixation ou électrophorèse, plasmocytose médullaire. Plasmocytose médullaire $\geq 5\%$.
	-Hypercalcémie nouvelle lésion ostéolytique ou plasmocytome.

Le myélome multiple (MM) est une des hémopathies qui a bénéficié de développements majeurs tant d'un point de vue biologique que thérapeutique au cours des 15 dernières années. En biologie, on est passé de la morphologie et de l'électrophorèse des protéines à la génomique, alors qu'en thérapeutique, on a évolué d'un traitement comportant uniquement un cytostatique, le melphalan, à une combinaison d'agents innovants.

Nous avons appris que la pathogénie du MM repose sur 2 éléments : d'une part, la génétique intrinsèque du clone tumoral et d'autre part, les interactions entre les plasmocytes tumoraux et leur microenvironnement. virtuellement tous les MM sont porteurs d'anomalies géniques. La cytogénétique est d'ailleurs un des facteurs pronostiques les plus significatifs: en particulier, la délétion de *TP53* et la translocation t(4;14) sont défavorables. Nous savons aussi que 2/3 des patients sont porteurs d'au moins une mutation parmi 11 gènes fréquemment mutés (parmi lesquels *BRAF*, *TRAF3*, *TP53*, *NRAS*, *KRAS*), gènes qui jouent un rôle critique dans l'évolution de la maladie et la résistance au traitement. Le microenvironnement joue un rôle capital dans la progression tumorale et l'acquisition de résistances, mais aussi dans la surveillance immune, ce qui ouvre la voie à l'immunothérapie et la possibilité d'intervention via le blocage de « checkpoints » du système immunitaire. Une autre voie d'intérêt est de comprendre les éléments qui transforme une condition pré-maligne, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) en MM. Les anomalies géniques et épigénétiques survenant dans le MM évoluent au cours du temps sous l'influence de facteurs extérieurs, mais elles sont déjà détectables dans les dyscrasies plasmocytaires pré-malignes comme le MGUS et le MM asymptomatique (SMM, smoldering multiple myeloma), suggérant que les mutations géniques sont sans doute nécessaires mais non suffisantes pour engendrer une transformation maligne. En clinique, cette distinction a son importance car les patients atteints de SMM représentent une population hétérogène en termes de risque de progression.

Le sous-groupe qualifié de « haut risque », caractérisé par la présence d'un composé monoclonal ≥ 3 g/ dl avec une infiltration médullaire par $\geq 10\%$ de plasmocytes et la présence de $>95\%$ de plasmocytes médullaires phénotypiquement anormaux en cytométrie en flux, a de fait un temps médian de progression en MM symptomatique de moins de 2 ans. Une étude espagnole a mis en évidence que ce sous-groupe bénéficiait d'une intervention thérapeutique précoce.

Ceci a amené l'International Myeloma Working Group à élargir les critères diagnostiques de MM en incluant un taux de plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 60\%$, un ratio pathologique des chaînes légères libres ≥ 100 et la présence de plus d'une lésion osseuse identifiée en RMN.

Les progrès dans la prise en charge des patients atteints de MM nécessitent aussi de meilleurs outils pour établir le pronostic et évaluer la réponse au traitement entrepris. Les critères de réponse actuels sont malheureusement basés sur des techniques peu sensibles comme la morphologie et l'immunofixation. Dans l'avenir, la recherche de la maladie résiduelle (MRD) imposera de recourir à des méthodes biologiques plus sensibles comme la cytométrie multiparamétrique, la PCR et le séquençage de nouvelle génération (NGS, next generation sequencing), ou d'autres techniques d'imagerie comme le PET-scan. Ces techniques prédisent une survie nettement moins favorable en cas de maladie résiduelle après traitement et seront à l'avenir intégrées aux nouveaux critères de réponse[64] [65].

1.11.3. Traitement par les Immunomodulateurs:

Si la survie des patients atteints de MM a dramatiquement évolué au cours des 2 dernières décades, c'est sans doute grâce aux traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches chez les sujets jeunes, mais aussi à l'introduction des nouveaux agents comme les inhibiteurs du protéasomes (bortezomib) et les agents immunomodulateurs (thalidomide et légalidomide) tant chez les patients candidats à la transplantation que chez ceux qui ne le sont pas [66].

Chez les patients éligibles pour l'autogreffe, le standard de traitement inclut 4 à 6 cycles d'induction à base de bortezomib, suivi d'autogreffe et d'un traitement de consolidation et/ou de maintenance. Le traitement d'induction (VTD–bortezomib, thalidomide, dexaméthasone-, VRD–bortezomib, légalidomide, dexaméthasone- ou VCD–bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) permet d'obtenir un taux de réponse globale $\geq 80\%$ et un taux de réponse complète de 30%. La seule étude prospective comparant des schémas utilisant 3 agents a été réalisée par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ; la combinaison VTD s'est révélée supérieure au VCD en terme de taux de réponse [67]. La place de l'autogreffe a aussi été remise en question à l'ère des nouvelles drogues ; une étude de l'IFM a permis d'établir que cette procédure reste le standard de traitement de première ligne à l'heure actuelle [68].

Le traitement de consolidation et de maintenance, en particulier avec légalidomide, prolonge la survie sans progression, mais les modalités d'administration et la durée doivent encore être déterminées. L'allogreffe de cellules souches reste une thérapeutique considérée comme expérimentale en raison de sa toxicité (mortalité de l'ordre de 15%) et du risque de rechute.

Chez les patients âgés, le standard de traitement inclut les schémas BMP (bortezomib, melphalan, prednisone), MPT (Melphalan, prednisone, thalidomide) ou Rd (légalidomide-dexaméthasone). Le schéma Rd, lorsqu'il est administré jusqu'à

progression, s'est révélé supérieur à MPT en terme de survie sans progression et de survie globale [69]. Le rôle d'un traitement de maintenance chez le sujet âgé est aussi en cours d'investigation.

Même si la survie des patients atteints de MM a quasi doublé au décours des 10 dernières années, la plupart des patients rechutent. Il est alors d'usage de proposer les agents non utilisés en première ligne. De nouvelles perspectives s'ouvrent avec l'arrivée des inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, ixazomib, marizomib) et des agents immunomodulateurs (pomalidomide) de seconde et troisième générations. Associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, le carfilzomib permet d'obtenir des durées médianes de survie sans progression de près de 2 ans, soit 9 mois plus qu'avec Rd seul, et ce même chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques défavorables [70]. Des résultats similaires sont observés avec Ixazomib, le premier inhibiteur du protéasome oral [71].

D'autres molécules utilisant des mécanismes d'action jusqu'ici non exploités comme les anticorps monoclonaux (elotuzumab, anti-CS1, et daratumomab, anti-CD38), les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat et panobinostat), les poisons du fuseau (filanesib) et l'immunothérapie (vaccins, thérapie NK, CARs – chimeric antigen receptors) sont en cours d'investigations[71].



La thrombose

2. La thrombose :

2.1. Définition :

La thrombose veineuse correspond à la formation d'un caillot sanguin (thrombus) au sein du réseau veineux. Elle survient généralement au niveau des membres inférieurs, bloquant totalement ou partiellement la circulation sanguine.

On distingue deux types de thromboses selon la localisation du caillot :

- La thrombose veineuse superficielle, encore appelée paraphlébite ou phlébite superficielle. Elle touche les veines de petit calibre, situées dans le tissu sous-cutané (veines saphènes).
- La thrombose veineuse profonde, ou phlébite. Elle prend naissance au sein de veines de plus gros calibre, insérées à proximité des artères, au cœur du système musculaire de la jambe [72].

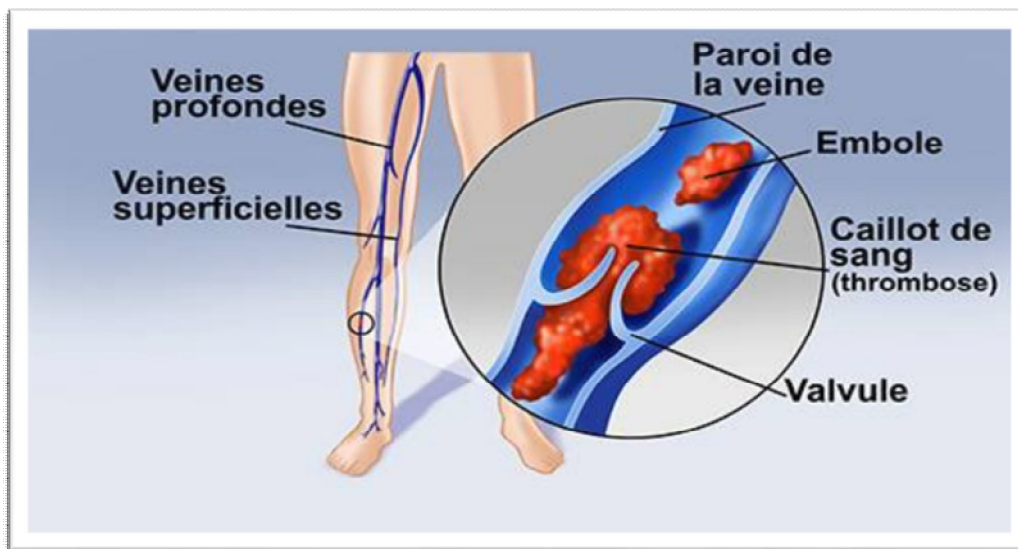


Figure 14 : La thrombose veineuse [73]

Comment se forme le thrombus ?

La paroi interne des veines (intima ou endothélium) joue un rôle important dans le maintien de la fluidité et de la circulation du sang. Ces parois présentent notamment des valvules dont le rôle est de permettre au sang de rejoindre le cœur, lui évitant de refluer vers la périphérie. Parallèlement, le sang contient des plaquettes et des protéines (les facteurs de coagulation), qui s'équilibrent pour assurer la fluidité sanguine dans les conditions physiologiques, ou pour former un thrombus en cas de saignement.

Quelquefois, un caillot se forme en dehors de tout saignement, parce que l'intima est lésée ou parce que la circulation du sang est ralentie (stase veineuse). Dans ces deux situations le système d'hémostase se met en route, comme s'il s'agissait d'arrêter une hémorragie : les plaquettes s'accumulent sur la paroi et forment un clou plaquettaire. Elles libèrent des messagers qui vont stimuler une cascade de réactions : plusieurs facteurs de coagulation (les facteurs XII, XI, IX, X, II) sont successivement activés, favorisant l'accumulation locale de fibrine qui va y emprisonner des globules rouges et consolider le thrombus indésirable [74].

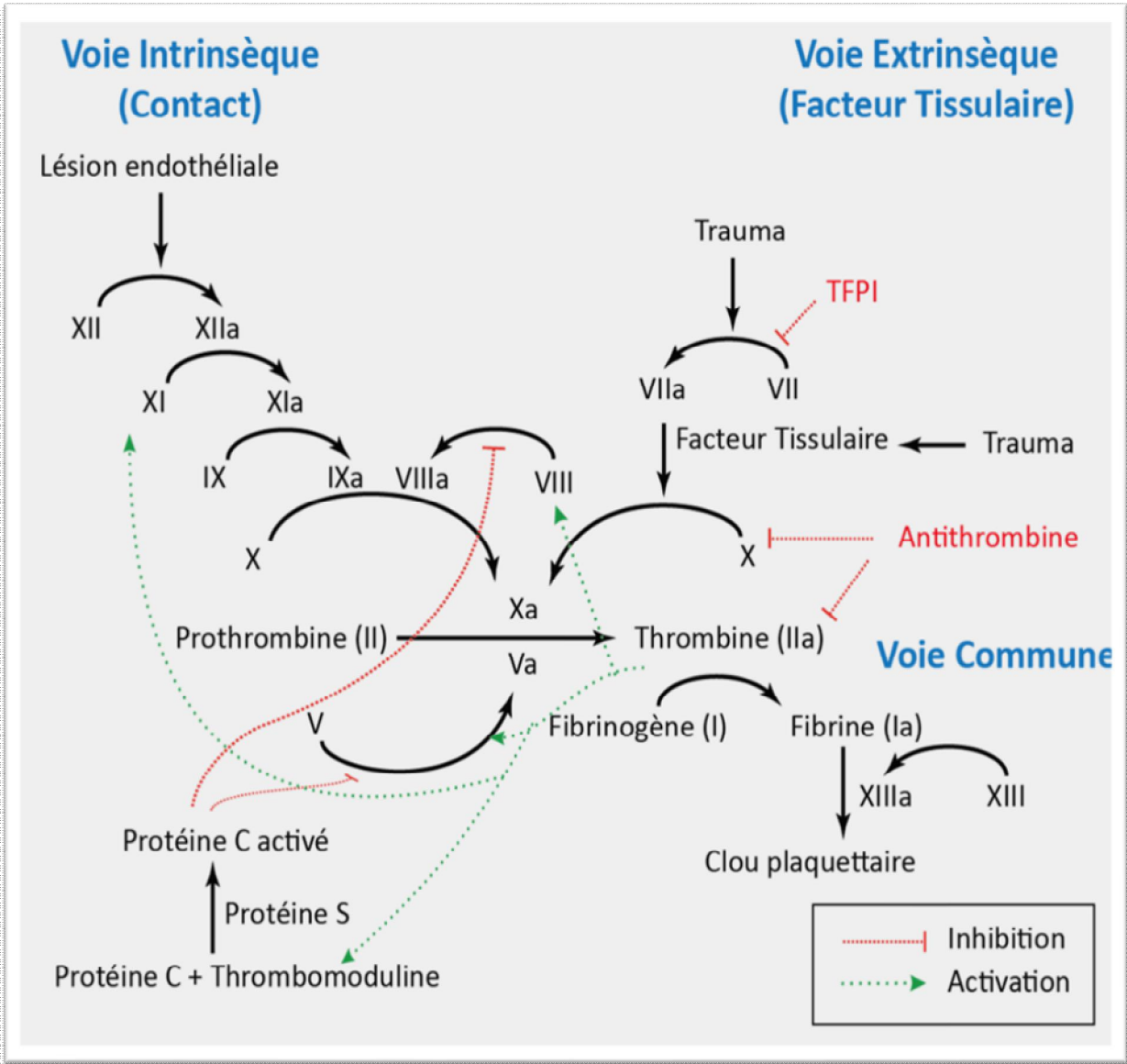
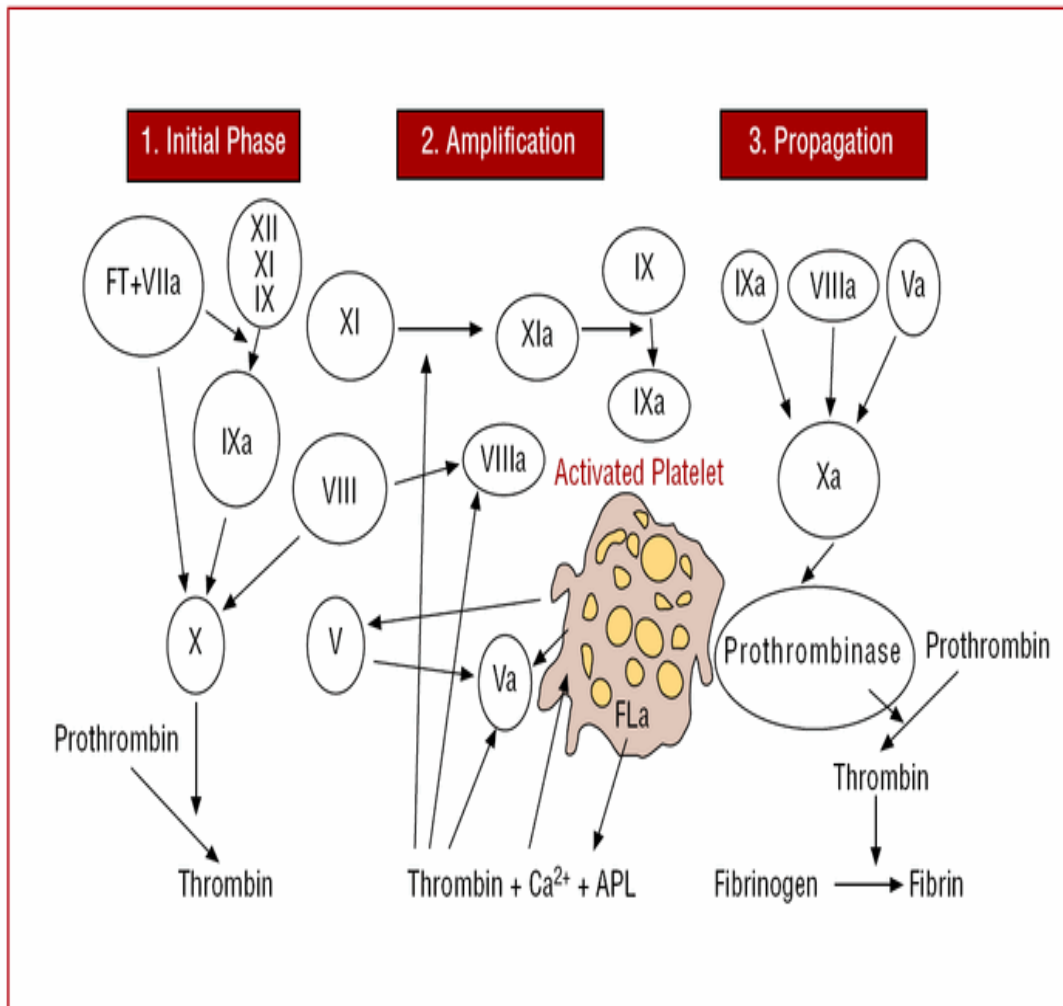


Figure 15 : Cascade de la coagulation [75]



Facteurs intervenant dans la cascade de réactions de la coagulation

(a: forme active du facteur):

- I:** fibrinogène (Ia : fibrine)
- II:** prothrombine (IIa : thrombine)
- V:** proaccélérine
- VII:** proconvertine
- VIII:** facteur antihémophilique A
- IX:** facteur antihémophilique B
- X:** facteur Stuart
- XI:** PTA = Plasma Thromboplastin Antecedent
- XII:** facteur Hageman ou facteur contact
- XIII:** facteur stabilisant de la fibrine
- PL:** phospholipide plaquettaire
- Ca²⁺ (IV):** calcium

Figure 16 : Concept actuel de la coagulation [76].

2.1.1. Les symptômes de la thrombose :

2.1.1.1. Les symptômes de la thrombose veineuse superficielle

Les thromboses veineuses superficielles apparaissent plutôt chez les personnes qui ont des varices. Une phlébite superficielle provoque une rougeur de la peau située au-dessus de la veine touchée, avec une sensation locale de chaleur et de douleur au toucher. Parfois, à la palpation, on peut sentir comme un cordon dur là où la veine est bloquée. Un gonflement local (œdème) peut également être présent.

2.1.1.2. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde

Les symptômes dépendent de la localisation du caillot. Une thrombose veineuse profonde entraîne une vive douleur dans le mollet ou la cuisse (parfois le bras). Des crampes, un engourdissement ou une sensation de chaleur dans le membre touché peuvent être ressentis. Mais dans la moitié des cas, la thrombose veineuse profonde provoque peu de symptômes, voire passe inaperçue.

Dans les cas où le caillot bloque fortement la circulation sanguine, le membre est gonflé et sa peau est tendue, brillante et d'une teinte blanchâtre ou bleuâtre. Lorsque la thrombose veineuse profonde touche le mollet, la personne ressent parfois une vive douleur lorsqu'elle relève le bout du pied vers le genou (signe dit « de Homans »). Une fièvre légère (38°C) peut également être présente.

L'apparition de ces symptômes justifie une consultation médicale en urgence. En aucun cas il ne faut masser la région douloureuse au risque de détacher le caillot de la paroi de la veine [77].

2.2. Causes et Facteurs favorisants :

2.2.1. Facteurs favorisants

Les facteurs favorisants la survenue d'une thrombose (appelés triade de Virchow) sont au nombre de trois : La stase sanguine, les lésions vasculaires et l'hypercoagulabilité sanguine. Ainsi selon la situation clinique, ces facteurs se combinent de façon différente et on obtient notamment :

- Une thrombose veineuse où les deux éléments majeurs à l'origine de cette atteinte sont une stase sanguine consécutive à un alitement prolongé... et une hypercoagulabilité du sang en relation avec une surproduction de thrombine et/ou un déficit en inhibiteurs physiologiques de l'hémostase
- Une thrombose artérielle où les lésions vasculaires (essentiellement liées à la présence de plaque d'athérome) jouent un rôle essentiel dans la formation de ces thromboses [78].

Toutefois, il est maintenant clairement établi que l'importance de ces trois facteurs varie d'un patient à un autre. Même si l'influence des lésions endothéliales sur le phénomène de thrombose est mise de plus en plus en évidence, une lésion manifeste de la paroi veineuse ne constitue ni une condition nécessaire ni une condition suffisante pour générer une thrombose. De même, une stase veineuse seule, en l'absence de faibles taux de facteurs activés de la coagulation, demeure un stimulus insuffisant de la thrombose veineuse. Cependant, la stase veineuse peut favoriser l'adhésion leucocytaire, l'hypoxie du tissu endothéliale et l'accumulation des facteurs activés de la coagulation.

Un déséquilibre de l'activation du système de la coagulation semble être le facteur le plus important et à l'origine de nombreux épisodes de thrombose veineuse profonde aiguë. Ce déséquilibre est généralement associé à de nombreux facteurs de risque thrombotique, dont l'âge, le cancer, la chirurgie, un traumatisme, les états

d'hypercoagulabilité primaire, la grossesse, ou la contraception orale. Les thromboses des extrémités inférieures proviennent de déséquilibres de la coagulation localisée dans les zones de stase veineuse R au niveau des sinus veineux soléaires, des nids valvula , ou aux confluences veineuses [79].

Sous des conditions locales favorables à la propagation, la croissance se réalise vers l'extérieure de manière appositionnelle à partir de la tête du thrombus où les plaquettes sont entourées d'un réseau de globules rouges, de fibrine et de leucocytes. Par convention, les thromboses sont classées comme « distales » lorsqu'elles sont limitées aux veines sous poplitées et comme « proximales » lorsqu'elles siègent en poplitée ou au-dessus. Les thromboses sont dites « superficielles » lorsqu'elles touchent le réseau superficiel extra-aponévrotique, constitué des troncs saphènes (grande et petite) et de leurs affluents.

Les thromboses sont dites « profondes » lorsqu'elles touchent soit les veines collectrices intermusculaires, accompagnant les artères (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures, poplités, fémorales superficielles et communes, iliaques), soit les veines intramusculaires (gastrocnémiennes, soléaires, fémorales profondes, circonflexes) [80]. Il est à noter que les veines distales constituent les sites les plus communément retrouvés à l'origine d'une thrombose.

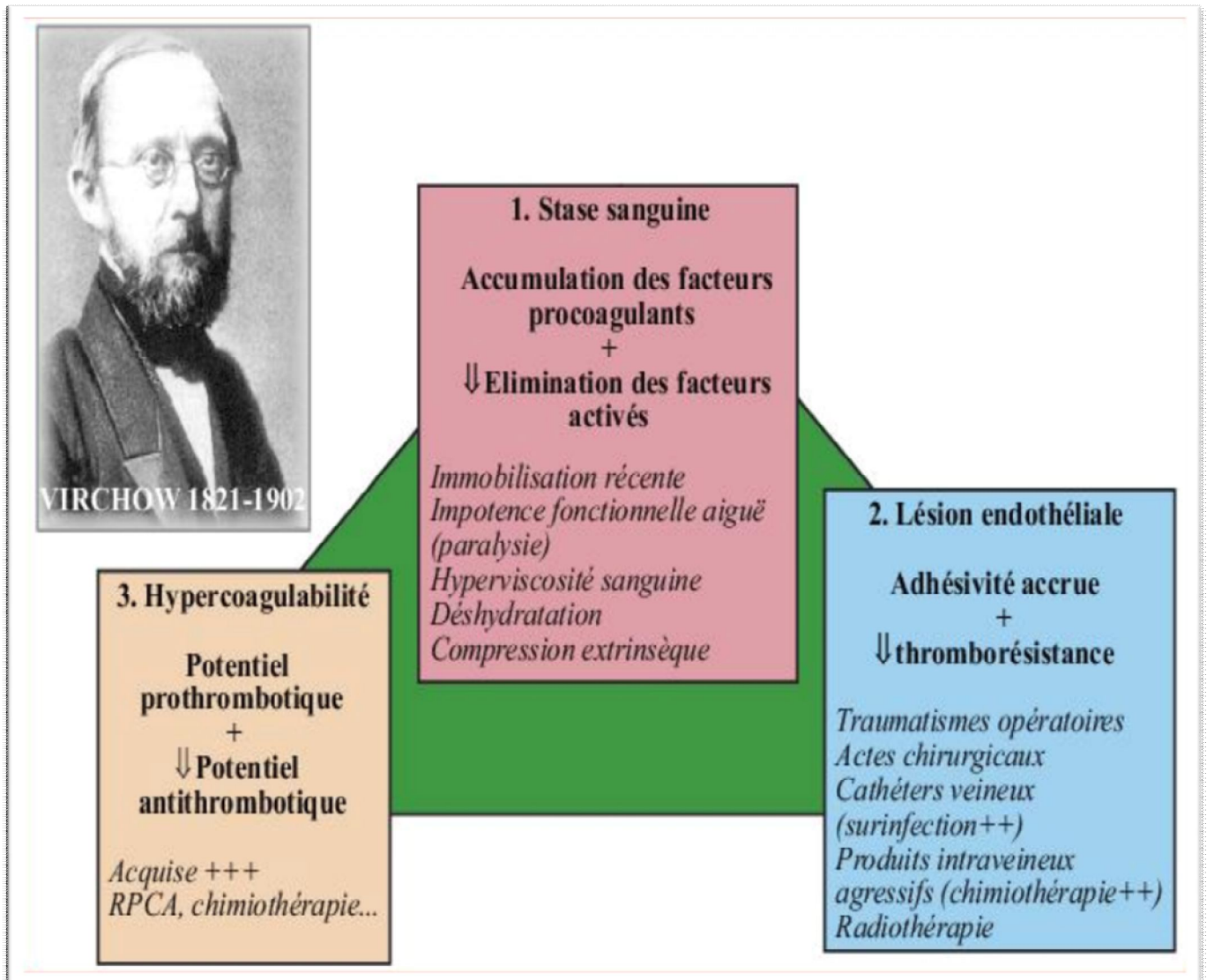


Figure 17 : La Triade de Virchow : les facteurs contribuent au développement d'un accident thrombotique [81].

2.2.2. Causes de la thrombose :

Age :

L'âge est une cause important dans la thrombose.

Plusieurs mécanismes sont proposés : limitation de la mobilité physique, stase sanguine accrue, comorbidité (cancer, inflammation chronique...), augmentation du taux du facteur VIII et du fibrinogène [82].

Antécédents thromboemboliques :

Un antécédent (ATCD) de la thrombose veineuse profonde est une cause indépendante de récurrence avec une incidence de récurrence à 5 ans de 20% après un premier épisode [83].

Chirurgie et traumatisme :

Les actes chirurgicaux et les traumatismes sévères favorisent la survenue de la thrombose et l'alitement associé aggrave la stase sanguine.

La chirurgie orthopédique et la neurochirurgie sont des situations particulièrement à risque. Les chirurgies gynécologiques et urologiques sont aussi thrombogènes avec 30% des cas de thrombose proximales.

Les conjonctions de l'atteinte endothéliale, de la complexité des lésions osseuses, de l'immobilisation, de l'acte chirurgical éventuel et du syndrome inflammatoire contribuent à générer une hypercoagulabilité importante et à engendrer un contexte à très haut risque thrombotique [82].

Immobilisation prolongée :

L'hospitalisation en médecine le plus souvent pour insuffisance respiratoire aigüe, infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, paralysie d'un membre inférieur secondaire à un accident vasculaire cérébral ischémique et sans traitement antithrombotique, infection, déshydratation sévère ou autres sont des facteurs indépendants de la thrombose veineuse profonde [84].

La prévalence de thrombose augmente également au cours des transports aériens de longue durée (\geq à 5 heures ou à 4500 kilomètres) [85]. La stase veineuse secondaire à l'immobilisation en position assise semble le principal facteur responsable.

Grossesse et post-partum :

La grossesse représente un risque 5 fois plus important que chez les femmes du même âge et non enceintes [85].

Plusieurs mécanismes concourent à cette augmentation du risque thrombotique : le ralentissement du flux sanguin, la diminution du tonus veineux, la gêne du retour veineux par l'utérus gravide et les modifications de l'hémostase générant un profil d'hypercoagulabilité. Ces perturbations se normalisent dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement.

Globalement, les 2/3 des épisodes thrombotiques surviennent au cours de la période du post-partum surtout s'il y a recours à une césarienne [82].

Contraception orale et traitement hormonal substitutif :

La prise d'une contraception orale œstroprogestative multiplie par 2 à 6 le risque de la thrombose veineuse [83]. La réduction de la teneur en éthinylestradiol (de 100 à 30 μ g) a réduit ce risque mais ne l'a pas supprimé [82].

Le traitement hormonal substitutif serait ainsi responsable d'une majoration du risque d'accident thrombotique veineux (ATV) de 2 à 3 avec une augmentation plus importante durant la première année du traitement [83].

Obésité :

Responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique, pourrait ainsi majorer le risque de la thrombose postopératoires.

Un IMC > 27 est associé à un risque relatif (RR) de 0.98.

Une autre étude montre que chez les patients dont la circonférence au niveau de la taille est supérieure à 100 cm, le RR de maladie thromboembolique est de 3,92 par rapport à ceux dont la circonférence au niveau de la taille est inférieure à 100 cm [84] [85].

Cancers solides et hémopathies :

Le mécanisme sera détaillé dans le Deuxième chapitre.

Tabagisme :

Les sujets tabagiques > 15 g (soit plus de 15 cigarettes par jour) ont un risque relatif de survenue de maladie thromboembolique de 2,82 par rapport aux sujets non fumeurs [86].

Anomalies de la coagulation : [85]

- Thrombophilie
- Déficit en antithrombine.
- Déficit en protéine C et S.
- Résistance à la protéine C activée.
- Mutation du gène de la prothrombine.
- Hyperhomocystéinémie.
- Anticorps antiphospholipides.
- Augmentation du facteur VIII.
- Augmentation des facteurs IX, XI.

Thromboses veineuses iatrogènes ou médicamenteuses :

A côté des chimiothérapies toxiques pour l'endothélium, ou de la contraception œstroprogestative, responsable d'une hypercoagulabilité systémique, les anti-œstrogènes tels que le tamoxifène peuvent aussi majorer le risque de thrombose. Il ne faut pas omettre les thrombopénies induites par l'héparine, caractérisées par l'apparition d'une diminution rapide de la numération plaquettaire et la survenue d'un accident thrombotique veineux extensif [87].

Autres causes :

Le syndrome néphrotique, responsable d'une hypercoagulabilité acquise par fuite rénale d'antithrombine, peut se compliquer de thrombose veineuse chez l'adulte.

Les érysipèles avec lymphangite sont un diagnostic différentiel de thrombose veineuse mais ils peuvent favoriser l'apparition d'une authentique thrombose.

Le syndrome de Lemierre associe une thrombophlébite de la veine jugulaire interne et/ou une embolie pulmonaire secondaire à une infection à *Fusobacterium necrophorum*.

Les thromboses des veines sus-hépatiques ou portales sont particulièrement fréquentes dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [88].



Deuxième partie

II. MYELOME MULTIPLE ET THROMBOSE

Le risque de complications thromboemboliques, surtout veineuses, est augmenté de 4 à 6 fois dans les cancers [83]. Les patients porteurs d'un myélome multiple (MM) ont un risque plus élevé de complications thromboemboliques que la population générale, mais le risque de thrombose spontané reste inférieur à 10 %. Il a récemment été montré dans une étude conduite sur un registre en Suède que la survenue d'événements thromboemboliques dans le myélome était associé à une survie plus courte tant pour les thromboses veineuses [HR : 2,9 (95%CI 2,4-3,5), 1,6 (1,5-1,8) et 1,6 (1,4-1,7)] qu'artérielles [HR : 3,4 (3,0-3,8), 2,2 (2,0-2,3) et 2,1 (1,9-2,1)], à un, cinq et dix ans, respectivement [85]. Pourtant, depuis l'avènement de la thalidomide, des études ont rapporté une incidence plus élevée des complications thromboemboliques veineuses (TVP), plaçant le MM en tête des hémopathies à risque [85].



Physiopathologie

1. Physiopathologie :

Les dyscrasies plasmocytaires sont marquées par un état d'hypercoagulabilité [86]. Cet état n'est pas spécifique du MM, puisque l'incidence des complications thromboemboliques veineuses varie de 6 % à 7,5 % dans les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée [87-88]. Cependant, en cas de MM, et surtout depuis l'introduction des IMiDs, il est accru, et avoisine les 10 % [89].

Les mécanismes impliqués sont multiples et complexes [86, 90]. En effet, la thrombose peut résulter directement de la présence du composant monoclonal ou de la cellule tumorale. Le composant monoclonal est à l'origine d'une dysfonction plaquettaire qualitative, en augmentant ses capacités adhésives [91]. Il est aussi responsable d'une augmentation des protofibrilles de fibrine entraînant une modification de son assemblage [92]. Il existe une possible activité dysfibrinogénémique ou dysfibrinémique, surtout à l'instauration et dans les premiers mois du traitement par IMiDs [93].

L'interaction de la cellule tumorale avec les cellules du microenvironnement [86, 90], dont les cellules endothéliales, pourrait expliquer l'augmentation des thromboses. Cette interaction est à l'origine d'une augmentation de la production de cytokines inflammatoires (surtout l'IL-6 [CRP] et le TNF), participant au processus de neoangiogenèse entraînant une augmentation de la production des facteurs procoagulants tel que le VIII et le von Willebrand (vWF). D'autres mécanismes ont été évoqués, tels qu'une activité procoagulante médiée par des autoanticorps ou une fréquence plus élevée de phénomènes de résistance acquise à la protéine C activée. Dans l'ensemble, l'ensemble de ces éléments sont influencés par des facteurs génétiques et environnementaux.

Le thalidomide et le lenalidomide ont des propriétés anti-inflammatoires et antiangiogéniques [86, 90]. Ces deux molécules induisent, surtout dans les soixante premiers jours après l'initiation du traitement, une élévation transitoire des facteurs VIII et vWF, une résistance acquise à la protéine C activée transitoire [94, 95], et une réduction du taux de thrombomoduline soluble. Il favorise l'expression de protéines prothrombotiques, telles que PAR-1, à la surface des cellules endothéliales [96].

Les thromboses sous thalidomide et dexaméthasone ne sont pas liées à des anomalies constitutionnelles de l'hémostase.



2. Incidence de la thrombose veineuse en cas du myélome multiple :

- La réalité au quotidien : Expérience au CHU de Montpellier de 2006 à 2010 Sophie Auger

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur l'incidence des événements thromboemboliques (ETE) incluant tous les patients pris en charge pour une hémopathie maligne dans le service d'hématologie du CHU de Montpellier, en hospitalisation conventionnelle, ou pour greffe de moelle (allo- ou autogreffe), soit 5 400 séjours concernant 2 851 patients.

Le critère principal de sélection pour cette étude était la présence d'un traitement anticoagulant (hors AVK) à dose curative, soit 401 séjours retenus concernant 267 patients. Parmi ces 267 patients, 51 (19,1 %) avaient des antécédents de thromboses et 15 d'entre eux ont présenté une thrombose, pendant la prise en charge de leur hémopathie maligne. Après étude des dossiers, un ETE était retrouvé pour 134, séjours (66 ETE et 65 patients, 1 patient ayant présenté, 2 ETE). L'incidence globale de la MTEV était de 2,3 %, soit 0,47/100 patients-année. Le sex-ratio était de 1,6 (40 hommes, 25 femmes) [97].

2.1 Étude MELISSE et Xavier Leleu

Dans le myélome multiple, la survie globale est de 5 à 7 ans ; l'incidence des thromboses (veineuses ou artérielles) est de 10 % environ, mais varie selon les traitements et l'utilisation ou non des IMiDs (Immunomodulatory drugs, thalidomide et lénalidomide) dans les schémas thérapeutiques. En effet, les IMiDs augmentent le risque thrombotique, surtout lorsque ceux-ci sont associés à la dexaméthasone [86]. Des recommandations internationales concernant la prophylaxie des thromboses chez les patients présentant un myélome ont été récemment publiées [98, 99].

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : 271 hommes/252 femmes ; âge moyen 70 ans ; indice de masse corporelle moyen : 25,38 kg/m² ; un myélome était diagnostiqué chez 32 % des patients depuis moins de 6 mois et chez 29,4 % des patients depuis 1 à 2 ans ; des antécédents personnels de thromboses veineuses ou artérielles étaient retrouvés chez 11,2 % des patients. La moitié des patients était en première ligne et l'autre moitié en deuxième ou troisième ligne de traitement du myélome. Les investigateurs devaient déclarer toute prophylaxie thromboembolique, tout événement thrombotique et, lors de la survenue d'un événement thrombotique ils devaient également préciser la prise en charge de celui-ci ainsi que la thérapeutique spécifique du myélome [100].

2.2 Incidence des événements thrombotiques dans le myélome multiple traité par IMiDs :

2.2.1 IMiDs en monothérapie :

Lorsque les IMiDs sont utilisés seuls, le risque de complications thrombotiques est faible [90, 96]. Dans l'ensemble des séries rapportées, l'incidence des complications thrombotiques, veineuses et artérielles, reste inférieure à 5 %, quelles que soient la clinique (MM ou myélome indolent), la ligne de traitement, la masse tumorale et la réponse au traitement quand ils sont utilisés en monothérapie [101].

2.2.2 IMiDs en association :

Plusieurs études ont montré que le risque thrombotique est surtout présent lorsque les IMiDs sont associés à de hautes doses de dexaméthasone, à des anthracyclines ou à d'autres polychimiothérapies [102, 103, 104]. Presque tous les essais qui ont combiné le thalidomide à la dexaméthasone, sans prophylaxie thromboembolique, ont décrit des incidences élevées de TVP. En effet, elle varie de 8 à 26 % sans prophylaxie. Avec des mesures prophylactiques, l'incidence devient inférieure à 10 %, voire à 5 % dans certains essais, mais elle n'est jamais nulle [90,

96]. L'incidence des événements thrombotiques semble maximale en médiane dans les trois premiers mois, soixante jours pour certaines séries, six mois pour d'autres, mais il est rapporté des événements thromboemboliques bien après six mois et parfois plusieurs années après traitement pour les patients maintenus sous IMiDs au long cours [105, 106]. Il n'est pas démontré que ce risque thromboembolique soit systématiquement lié à la masse tumorale.

Pour le lenalidomide, l'incidence des thromboses est indépendante des antécédents de traitement par thalidomide, du nombre de lignes antérieures et de la durée du traitement [90, 96]. Par ailleurs, la réduction de la dose de dexaméthasone diminue le risque [107].

Concernant le pomalidomide, les essais en association à une prophylaxie et à une faible dose de dexaméthasone ont jusqu'à ce jour rapporté la persistance d'événements thromboemboliques avec une incidence moindre. Un rôle potentiellement protecteur de la combinaison IMiD-bortezomib a été suggéré dans une revue des essais de phase III [108], cependant non retrouvé dans une autre étude, également de phase III [109].

Tableau VI**Incidence des thromboses veineuses chez les patients atteints de myélome et traités par les IMiDs [90]**

	Incidence des TV (IC 95 %)
1^{re} ligne de traitement	
Thalidomide seule	1,3 pour 100 patient/cycles (0,4-2,7)
Thalidomide + dexaméthasone	4,1 pour 100 patient/cycles (2,8-5,9)
Lénalidomide + dexaméthasone	0,8 pour 100 patient/cycles (0,07-2,0)
2^e ou 3^e ligne de traitement	
Thalidomide + dexaméthasone	0,8 pour 100 patient/mois (0,1-2,1)
Thalidomide + dexaméthasone + doxorubicine	6,7 pour 100 patient/mois (0,5-18,9)
Lénalidomide + dexaméthasone	0,7 pour 100 patient/cycles (0,4-0,9)

Tableau VII

Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sous thalidomide selon la thromboprophylaxie [90]

	Nombre	Pas de prophylaxie	Aspirine	HBPM préventif	AVK préventif	Auteur
-Étude randomisée						
Thalidomide + dexaméthasone Ou	66		6,4 %	5 %	8 %	Palumbo et al., 2011
prednisone + melphalan + bortézomib	7					
-Études non randomisées						
Thalidomide + doxorubicine + vincristine + dexaméthasone	10	58 % à 24 mois	19 % à 24 mois			Baz et al., 2005
	5	(11/19)	(11/58)			
Thalidomide + melphalan + dexaméthasone	331	20 % à 16 mois		3 % à 16 mois		Palumbo et al., 2006
		(13/65)		(2/64)		
Thalidomide + polychimiothérapie	60	17,6 %		15 %		Anaissie et al., 2012
	4	(25/142)		(23/152)		
Thalidomide + dexaméthasone	71	26 %			13 %	Cavo et al., 2004
		(5/19)			(7/52)	
Thalidomide + dexaméthasone		40			25 %	Weber et al., 2003
					(6/24)	
Thalidomide + polychimiothérapie avant autogreffe	25					
	6	34 %		15 %	31 %	Zangari et al., 2004

Tableau VIII

Incidence de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sous thalidomide ou lénalidomide[91]

	Nombre de patients	Incidence	Auteur
Thalidomide			
Thalidomide seul	28	4 % à 25 mois	Weber et al., 2003
Thalidomide + dexaméthasone faible dose	40	15 % à 9 mois	Weber et al., 2003
Thalidomide + melphalan	50	9 % à 32 mois	Dimopoulos et al., 2006
	12	20 % à 23 mois	Palumbo et al., 2006
Thalidomide + polychimiothérapie (dexaméthasone + vincristine + doxorubicine + cyclophosphamide + étoposide + cisplatine)	50	28 %	Zangari et al., 2001
Léналidomide			
Léналidomide seul	10	3 % à 31 mois	Richardson et al., 2006
	22	5 % à 23 mois	Richardson et al., 2009
Léналidomide + dexaméthasone faible dose	22	12 % à 36 mois	Rajkumar et al., 2010
Léналidomide + dexaméthasone forte dose	22	26 % à 36 mois	Rajkumar et al., 2010



***La relation entre
la thrombose
et le myélome multiple***

3. La relation entre la thrombose et le myélome multiple :

3.1 Facteurs de risque de MVTE au cours du myélome :

3.1.1. Facteurs de risque liés au patient

La MVTE est une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque classiques de la maladie (âge, obésité, immobilisation, hospitalisation pour une affection médicale aiguë ou chirurgie, présence d'un cathéter veineux central, thrombophilie) peuvent être présents au cours du myélome multiple. Ces facteurs de risque liés au patient vont interagir avec les modifications de l'hémostase liées au myélome et aux médicaments du myélome.

3.1.2. Facteurs de risque liés au myélome

Un taux élevé de paraprotéine peut entraîner un état d'hyperviscosité [110], en particulier s'il s'agit d'une immunoglobuline M (IgM). Cette hyperviscosité est liée à la grande taille de la molécule d'immunoglobuline, à sa polymérisation et à sa conformation anormales [111].

Le syndrome clinique d'hyperviscosité survient avec une prévalence de 2 à 6 % au cours du myélome. Lorsque les taux d'immunoglobulines sont supérieurs à 30 g/L d'IgM, 40 g/L d'IgG ou 60 g/L d'IgA, la viscosité du sérum peut atteindre 5 centipoises (cp), pour une normale comprise entre de 1,4 et 1,8 cp.

Des cas de résistance acquise à la protéine C activée ont aussi été décrits chez des patients porteurs de myélome multiple. Dans une étude [112] sur 1178 patients porteurs d'un myélome multiple, 109 patients présentaient une résistance à la protéine C activée, dont seulement 1/3 des cas étaient expliqués par une mutation du facteur V Leiden. Chez ces patients, la présence d'une résistance à la protéine C activée était associée à une augmentation du risque de MVTE après un suivi moyen de 40 mois. Lorsque les patients étaient testés après traitement du myélome, seul 1 sur 31 présentait toujours une résistance à la protéine C activée, suggérant que cette anomalie de la coagulation était transitoire ou réversible et possiblement associée à la survenue de thrombose.

De plus, les patients porteurs d'un myélome multiple ont une production accrue de facteur VIII, de facteur Willebrand et de cytokines pro-inflammatoires, incluant la CRP, l'interleukine 6 et le TNF- [113]. Ces cytokines, en particulier le TNF , altèrent l'endothélium vasculaire et peuvent donc avoir une activité pro-coagulante.

Enfin, l'immunoglobuline monoclonale peut avoir une activité de type « lupus anticoagulant » [114] et la fibrinolyse [peut être altérée par l'action de la paraprotéine sur la structure de la fibrine.

3.1.3. Facteurs de risque liés aux traitements du myélome

❖ Les IMiDs :

Le thalidomide et Les traitements comprenant du thalidomide et du lénelidomide, de par leur activité anti-angiogénique, entraîneraient des lésions endothéliales, elles-mêmes responsables d'un état d'hypercoagulabilité endovasculaire. Ils induiraient aussi des anomalies de l'hémostase, telles qu'une élévation transitoire des facteurs VIII et du facteur Willebrand et une diminution du taux de thrombomoduline soluble [115].

En 1999, le thalidomide a été le premier IMiD disponible pour le traitement du myélome multiple. Le rationnel d'utilisation du thalidomide était sa capacité à inhiber l'angiogénèse. Ainsi, il a été démontré que des taux élevés en préthérapeutique de fibroblast growth factor (FGF), cytokine pro-angiogénique, étaient associés à la réponse au thalidomide au cours du myélome multiple.

D'autres mécanismes d'action ont ensuite été proposés : inhibition du TNF-, augmentation de la cytotoxicité à médiation cellulaire, altération de l'expression des molécules d'adhésion cellulaire.

Actuellement, le thalidomide est proposé en 1^{re} ligne chez les patients non candidats à l'autogreffe et chez les patients en rechute. Les données disponibles suggèrent que le risque de MVTE associé au thalidomide prédomine au cours des

premiers mois d'exposition [116]. Les études sont hétérogènes et les modalités diagnostiques de MVTE ne sont pas toujours détaillées. Cependant, deux éléments importants sont concordants entre les études :

En monothérapie, le thalidomide augmente peu le risque de MVTE [117,118]

En association, le thalidomide augmente significativement le risque de MVTE. Ce risque est globalement multiplié par 2 [119] mais peut être plus important en fonction du type de traitement associé. Ainsi, chez les patients nouvellement diagnostiqués traités par thalidomide et dexaméthasone à faible dose, le risque de MVTE est multiplié par 4 [118] avec une incidence des thromboses veineuses qui atteint 15 % à 9 mois de traitement [117].

Tableau IX

Facteurs de risque acquis de la maladie veineuse thromboembolique (MTVE) [77].

- ✚ Facteurs de risque majeurs
- ✚ Âge
- ✚ Fracture du membre inférieur (hanche, jambe)
- ✚ Chirurgie du membre inférieur (hanche, genou)
- ✚ Chirurgie générale majeure
- ✚ Polytraumatisme
- ✚ Traumatisme médullaire
- ✚ Facteurs de risque faibles ou modérés
- ✚ Laparoscopie
- ✚ Arthroscopie
- ✚ Cathéter veineux central
- ✚ Chimiothérapie
- ✚ Insuffisance cardiaque congestive
- ✚ Insuffisance respiratoire
- ✚ Cancer, syndrome myéloprolifératif
- ✚ Accident vasculaire cérébral
- ✚ Traitement hormonal
- ✚ Grossesse, postpartum
- ✚ Antécédent de MTVE
- ✚ Insuffisance veineuse chronique
- ✚ Maladies inflammatoires chroniques intestinales
- ✚ Immobilisation > 3 jours
- ✚ Obésité

3.2 Facteurs étiologiques de la thrombose chez le myélome multiple :

3.2.1 Facteurs liés à la maladie et au traitement :

Les facteurs de risque bien connus pour la thrombose qui sont également rencontrés chez les patients atteints de myélome multiple incluent un âge accru, utilisation de cathéters veineux centraux permanents et immobilisation.

La plupart des épisodes thromboemboliques chez les patients atteints de myélome multiple sont observés au début du traitement et il a été suggéré qu'ils peuvent être liés à une charge tumorale élevée [120]. En outre, la libération de cytokines inflammatoires, en particulier l'interleukine-6, qui joue un rôle central dans le myélome multiple, peut altérer le mécanisme de coagulation dans un état hypercoagulable [121].

Plusieurs autres facteurs de risque indépendants ont été signalés comme étant associés à MTEV chez les patients atteints de myélome multiple, y compris le statut nouvellement diagnostiqué, présence d'anomalies au chromosome 11; Maladie légère et Protéine C-réactive élevée (CRP) [122]. Comme mentionné ci-dessus, le type de traitement, comme l'utilisation de médicaments immunomodulateurs (par exemple, thalidomide) en combinaison avec la chimiothérapie prédispose à la thrombose. Il a été démontré que la thalidomide est associée à des taux plus élevés de facteur VIII (FVIII) et facteur von Willebrand (vWF), qui peut prédisposer à MTEV [123]. L'utilisation de doses élevées de dexaméthasone peut être pathogénétiquement importante dans l'apparition de MTEV, puisqu'il a été montré que cette dose élevée de dexaméthasone augmente la P-sélectine circulante et aussi les niveaux vWF et FVIII [124]. Un autre médicament souvent utilisé chez les patients atteints de myélome, la doxorubicine induit un phénotype procoagulant sur les cellules endothéliales et les monocytes et l'augmentation de la thrombine plasmatique [125].

D'autre part, les études in vivo et in vitro ont montré un effet inhibiteur du bortezomib sur l'agrégation plaquettaire, ce qui suggère un effet antithrombotique et pourrait expliquer donc aussi l'incidence plus faible de MTEV dans le bortezomib des patients traités [126, 127]. Dans une étude de Zangari et al. Fonction plaquettaire a été évaluée avant et après la perfusion de bortezomib. Ils ont trouvé une diminution significative de la plaquette induite par l'épinéphrine et la ristocétine agrégation. Aussi l'expression de la P-sélectine à la surface des plaquettes a diminué après le bortezomib [128]. Récemment, il a été démontré que le traitement prophylactique de l'érythropoïétine recombinante est également un prédicteur de MTEV chez les patients atteints de myélome multiple avec un ratio de chances de 2,5 [129].

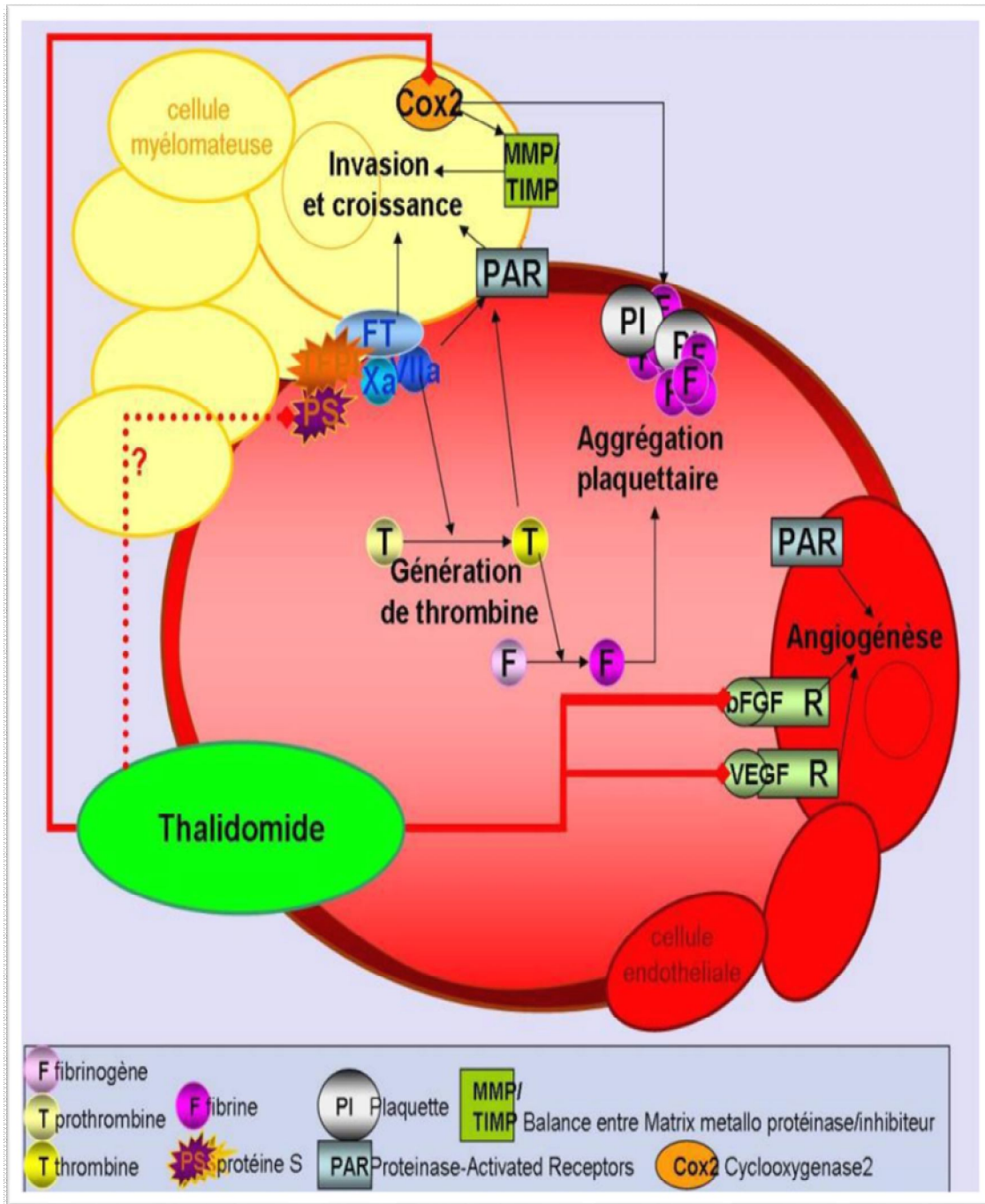


Figure 18 : Mécanismes d'action connus du thalidomide [130].

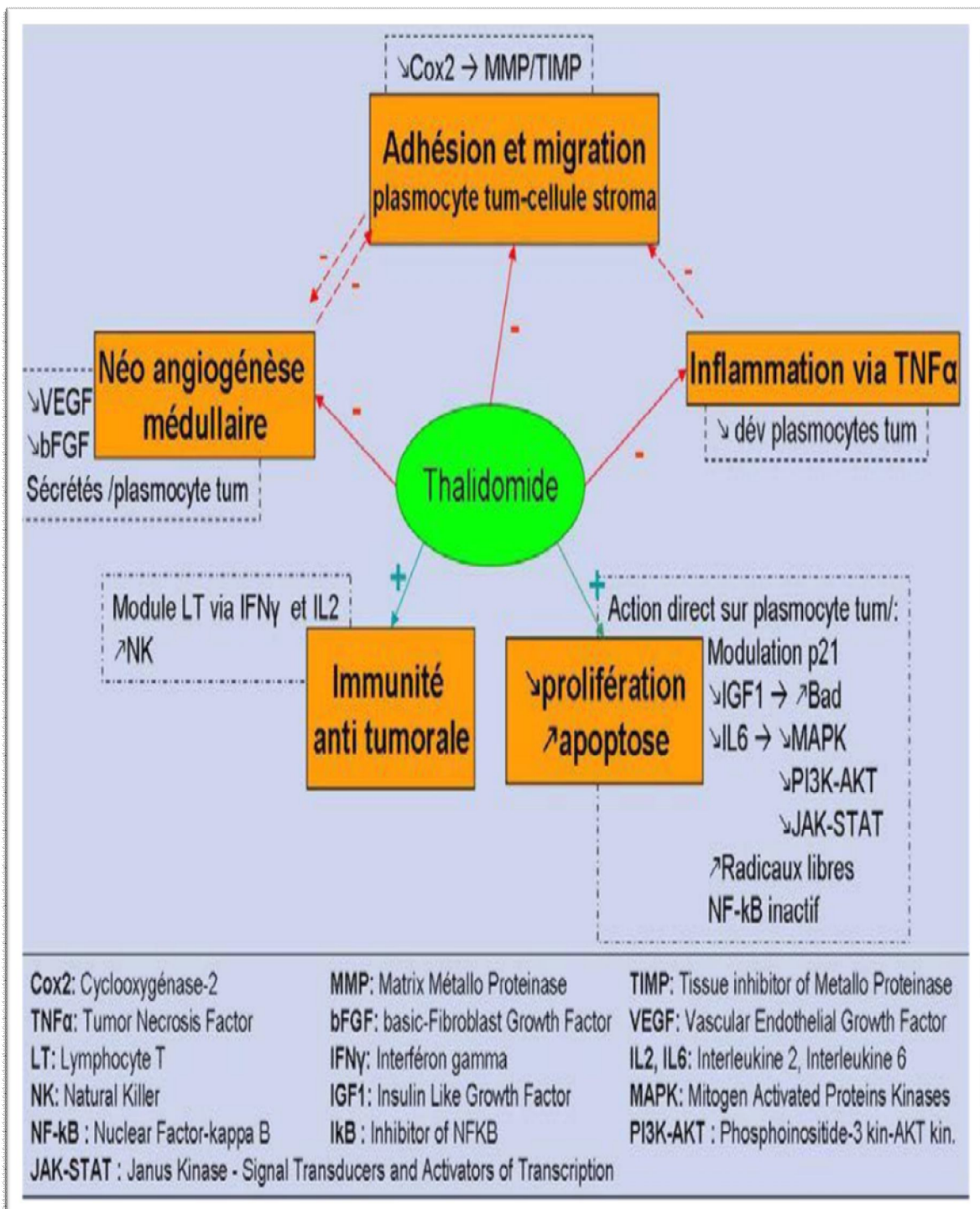


Figure 19: Action possible du thalidomide sur la coagulation [131].

3.2.2 Changements dans les facteurs de coagulation :

Plusieurs changements de coagulation acquis ont été identifiés sont associés à un état hypercoagulable. Ces changements impliquent les facteurs liés à l'hémostase primaire et secondaire, tels que comme l'augmentation des niveaux de von WVF, les niveaux de FVIII et la résistance acquise à la protéine C activée (APC) [123, 132]. Dans une grande étude de cohorte dans 135 patients Auwerda et al. A montré que VWF et FVIII ont fortement augmenté au diagnostic du myélome multiple, qui était lié au statut de la maladie [133]. Dans un suivi longitudinal on a constaté que pendant la thérapie par induction, cette coagulation des anomalies ont même aggravé, indépendamment de la chimiothérapie régime donné. Les niveaux de fibrinogène ont également été fortement augmentés au diagnostic et le suivi. Remarquablement, ces niveaux ont augmenté plus pendant la chimiothérapie combinée par induction chez les patients traités avec la thalidomide que chez les patients traités par bortezomib

Ou vincristin [134]. Le facteur tissulaire est généralement considéré comme le principal déterminant d'un état hypercoagulable chez les patients atteints de

Cancer [135]. Niveaux plasmatiques d'antigène et de tissu tissulaire niveaux d'ARNm factorisés mesurés dans le sang périphérique mononucléaire les cellules de patients atteints de myélome multiple n'étaient pas élevées dans ces patients [136].

La résistance à l'APC acquise a également été fréquemment observé chez les patients atteints de myélome multiple et cela semble être associé à la survenue de thrombose veineuse [132]. Hérité des facteurs thrombo-philiques, y compris la mutation Factor V-Leiden et la mutation du gène de la prothrombine, ne semblent jouer qu'un rôle marginal dans la pathogenèse de la MTEV à myélome multiple [133,137].

3.2.3 Fibrinolyse :

Diverses études ont montré que la fibrinolyse altérée est un facteur de risque pour la thrombose veineuse et artérielle [138, 139]. Dans une étude récente van Marion et al. ont étudié la fibrinolyse chez les patients atteints de myélome multiple avant et après le traitement. La capacité fibrinolytique, mesurée par le temps de lyse du caillot, n'était pas différente au diagnostic chez les patients atteints de myélome multiple par rapport aux témoins sains. Cependant, lors d'un traitement d'induction avec la thalidomide ou la chimiothérapie combinée à la vincristine, la fibrinolyse est devenue significativement membrée, ce qui peut expliquer en partie le risque accru de thrombose pendant les premiers mois après le début du traitement [140].

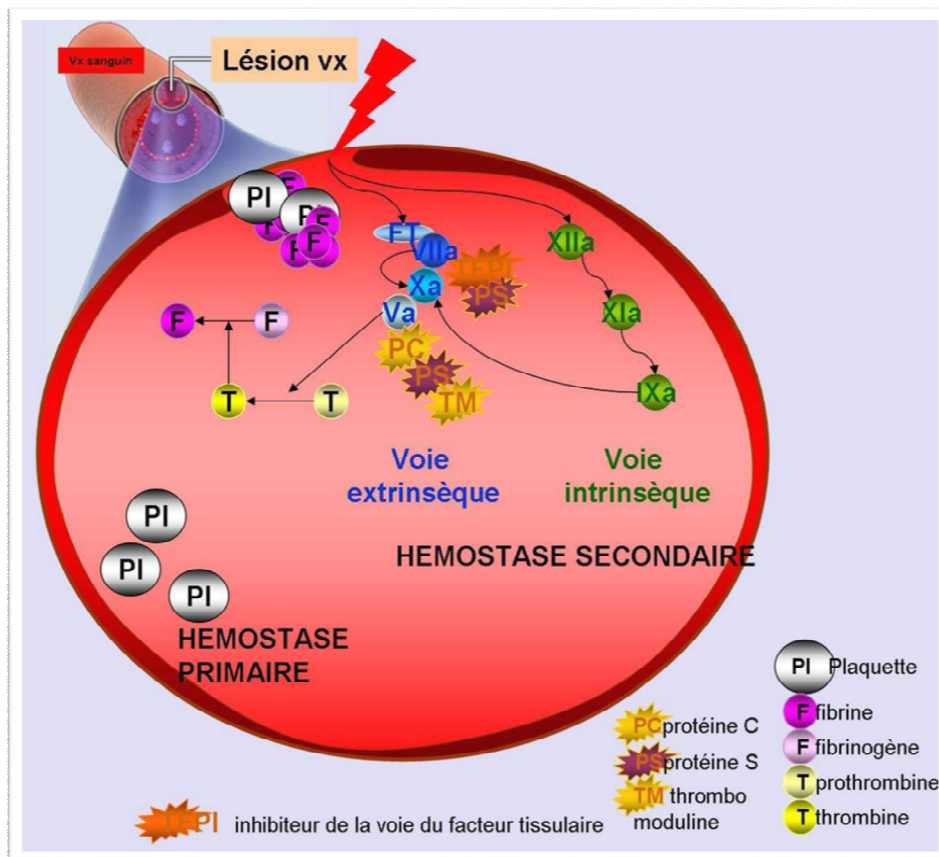


Figure 20 : Schéma de l'hémostase [141].

3.2.4 Activité de facteur tissulaire associée aux microparticules :

Une association entre l'activité du facteur tissulaire associée aux microparticules (MP-TF) et la thrombose veineuse a été observée chez les patients atteints de malignité [142]. Le facteur tissulaire est le principal initiateur de la coagulation et peut être démontré sur les microparticules circulantes, les petites vésicules membranaires dérivées de différents types de cellules, y compris les monocytes, les plaquettes et les cellules tumorales. En outre, le facteur tissulaire est exprimé à la surface des cellules dans de nombreux types de tumeurs et l'expression semble corrélée avec la teneur en malignité et avec la progression de la tumeur [143]. L'activité MP-TF a récemment été étudiée chez des patients atteints de myélome multiple pour évaluer une association possible avec le développement de la thrombose veineuse. On a montré que les niveaux d'activité MP-TF augmentaient chez les patients atteints de myélome multiple au moment du diagnostic par rapport aux témoins en bonne santé. Les niveaux d'activité MP-TF chez ces patients ont diminué après la chimiothérapie par induction. Chez les patients atteints de MTEV pendant ou après le traitement du myélome multiple, les niveaux d'activité MP-TF n'ont pas diminué par rapport aux patients non atteints de MTEV chez lesquels l'activité MP-TF a diminué de manière significative [142]. Les niveaux persistants élevés d'activité MP-TF mesurée après traitement d'induction dans les patients qui ont développé une MTEV suggèrent un rôle pathogénétique pour le développement de la thrombose veineuse chez les patients atteints de myélome multiple. Un rôle causal de l'activité MP-TF dans le développement de MTEV ne peut toutefois pas être établi à partir de cette étude et cela devrait être évalué dans des études plus larges [143].

3.2.5 Autres facteurs contribuant à la MTEV :

La prédisposition génétique à la thrombose due à des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ou à certains haplotypes peut aussi constituer un facteur de risque de développement de la thrombose chez les patients atteints de TEV. Une étude récente dans une grande cohorte de patients atteints de myélome multiple traités par la thalidomide a identifié plusieurs SNP dans les gènes et les voies importantes dans le transport de drogues, le métabolisme médicamenteux, la réparation de l'ADN et l'équilibre des cytokines, qui étaient associés au risque de MTEV [144].

Remarquablement dans cette analyse, aucune association significative entre MTEV et SNP dans les voies de coagulation n'a été trouvée.

Cela suggère que le risque de MTEV chez les patients atteints de myélome multiple est également médié par des mécanismes alternatifs, tels que la réponse aux dommages à l'ADN et l'apoptose médiée par les cytokines.

Dans la même étude, il a été démontré qu'un nombre limité de SNP analysés ensemble peuvent prédire le risque de MTEV.

Cela pourrait être cliniquement utile pour une prophylaxie sur mesure avec des anticoagulants. Toutefois, cela devrait d'abord être validé dans de grands essais cliniques prospectifs [144].

4. Pathogenèse de la thrombose chez myélome multiple :

Outre les facteurs de risque héréditaires et acquis connus pour la thrombose comme la chirurgie, l'immobilité, les précédentes thromboses ou âge avancé, cancer en général et son traitement prédispose les individus à la thrombose. Cependant, il existe des différences cliniques importantes entre les événements thromboemboliques veineux associés à des tumeurs solides et à celles qui surviennent chez les patients atteints de MM. Alors que la thrombose est un marqueur du comportement tumoral agressif sous-jacent et de la pauvreté pronostic chez les individus atteints de tumeurs solides, cela ne semble pas être le cas pour MM. Dans les tumeurs solides, Levitan et al. A démontré que les patients hospitalisés avec MTEV concurrente ou embolie pulmonaire et la maladie maligne comporte plus de trois fois plus de risque de décès que les patients atteints de MTEV qui n'ont pas Cancer [144]. En revanche, la thrombose n'est pas un indicateur de mauvais pronostic chez les nouveaux diagnostiqués ou en rechute des patients avec MM [145,146]. Cela suggère que les molécules mécanismes qui sont censés être responsables de la thrombose et le comportement tumoral agressif dans tumeurs solides, telles que l'expression du facteur tissulaire [147].

Bien que la thrombose puisse être observée à tous les stades de la Maladie, son risque est particulièrement élevé chez les patients pris Les médicaments immunomodulateurs combinaison avec dexaméthasone. Pour ces patients, l'aspirine, comme l'ont montré plusieurs groupes et récemment Corroboré dans un essai clinique prospectif de phase III, est efficace pour la thrombo-prophylaxie veineuse en bas Risque thrombotique MM [148,149]. En outre, l'aspirine est efficace comme dose fixe de warfarine faible (1,25 mg / jour) ou dose prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire [149]. Contraste, l'aspirine n'a pas été démontré pour réduire le risque de thrombose chez les individus atteints de tumeurs solides. La raison de l'efficacité de l'aspirine dans MM peut être en partie due À l'activation des plaquettes et des cellules endothéliales, mais une explication précise n'est toujours pas claire[148].

Fait intéressant, la gammopathie monoclonale de Signification inconnue (MGUS) qui précède toujours MM, est également associé à un risque plus élevé de MTEV lorsque le pic monoclonal est IgG ou IgA, mais pas IgM [150]. Puisqu'il n'y a pas d'indication médicale claire pour une électrophorèse sur protéines sériques, il est probable qu'un certain biais est introduit chez les patients atteints de MGUS sont plus susceptibles d'avoir d'autres conditions comorbides qui a conduit à tester le sérum dans la recherche de protéines monoclonales [151].



5. Traitement :

Les taux élevés de complications thromboemboliques veineuses et la reconnaissance d'un état hypercoagulable dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, en particulier lors de la chimiothérapie multi-agents combinée à un médicament anti-angiogénique, ont conduit à l'introduction d'un traitement anticoagulant prophylactique. Le régime antithrombotique optimal chez les patients atteints de myélome multiple recevant un traitement d'induction avec des médicaments anti-angiogéniques est encore débattu. Les résultats de divers régimes thromboprophylactiques ont été signalés et de nombreux essais randomisés ont récemment été publiés ou sont en cours pour déterminer quel schéma est optimal pour prévenir la MTEV chez les patients atteints de myélome multiple traités par chimiothérapie multi-agents [152, 153].

L'utilisation d'une dose prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire (LMWH) ou de warfarine à intensité totale (INR cible: 2-3) a permis de réduire le risque de complications thrombo-emboliques, mais peut être associée à une augmentation du saignement [154]. Cependant, une dose fixe de warfarine semble réduire ce risque de manière adéquate [155]. Une dose prophylactique de LMWH réduit également le risque de complications thrombo-emboliques. Dans une étude néerlandaise-allemande la dose prophylactique de LMWH a été utilisée pour prévenir la MTEV chez les patients recevant un schéma à base de thalidomide comme traitement par induction. Cela a entraîné une incidence de MTEV de 10%, ce qui est semblable à celui rapporté dans la littérature lorsque la chimiothérapie multi-agents a été administrée en combinaison avec la thalidomide et la thromboprophylaxie ensemble [156]. L'aspirine (80-325 mg / jour) a réduit l'incidence de MTEV chez les patients réfractaires recevant de la thalidomide et de la chimiothérapie à base d'anthracycline [157].

En 2008, le Groupe de travail international sur le myélome (IMWG) a publié ses recommandations concernant le choix de la thromboprophylaxie chez les patients atteints de myélome recevant de la thalidomide ou du lénalidomide en association avec des stéroïdes de chimiothérapie [158]. Ils ont déclaré que le choix de la prophylaxie devrait être adapté à la présence de facteurs de risque individuels standard qui peuvent augmenter le risque de MTEV (obésité, âge, antécédents de MTEV, cathéter veineux central, comorbidités, procédures chirurgicales et thrombophilie héréditaire), Les facteurs de risque associés au myélome (myélome et / ou hyperviscosité non traités précédemment) et les facteurs de risque liés à la thérapie (dexaméthasone et / ou doxorubicine). Ils ont recommandé l'utilisation d'aspirine chez des patients à faible risque, tels que ceux qui n'ont aucun facteur de risque ou un facteur de risque individuel / associé à un myélome. Dose prophylactique LMWH de la dose totale de warfarine a été recommandée en présence d'au moins deux facteurs de risque individuels liés au myélome ou à prendre en considération chez tous les patients qui reçoivent une dose élevée de dexaméthasone ou de doxorubicine ou de chimiothérapie multi-agent [158].

Récemment, deux nouveaux essais contrôlés randomisés sur les régimes prophylactiques ont été présentés. Palumbo et al. A comparé l'aspirine (100 mg), la warfarine à dose fixe (1,25 mg) et l'énoxaparine (40 mg) dans une étude de phase 3 chez 667 patients atteints de myélome multiple traités par thalidomide. Ils ont observé 6,5% de MTEV grave, d'événements thrombotiques artériels ou de décès dans les 6 mois. L'aspirine et la warfarine ont montré une sécurité et une efficacité similaires par rapport à la LMWH [159]. Larocca et al. A étudié l'utilisation de l'aspirine par rapport à l'énoxaparine chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués traités par lénalidomide et un traitement d'induction à basse dose de dexaméthasone et un traitement de consolidation de mélfalan-prednisone-lenalidomide. Dans cette phase 3, les patients expérimentés ont reçu 100 mg d'aspirine

ou 40 mg d'énoxaparine par jour. Ils ont trouvé une incidence globale de moins de 2% de la thrombose veineuse et aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'efficacité et la sécurité [160].

Sur la base des études susmentionnées, les lignes directrices sur l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été mises à jour et récemment publiées [161]. Dans ces lignes directrices, il est indiqué qu'une approche stratifiée de risque est appropriée. Les patients qui commencent par thalidomide ou les schémas à base de lénalidomide devraient recevoir une thromboprophylaxie. Comme indiqué précédemment par l'IMWG, les patients à faible risque devraient commencer par l'aspirine et ceux qui présentent un risque élevé devraient recevoir une LMWH ou une thalpathine thérapeutique ajustée en fonction de la dose.

Récemment, deux nouveaux essais contrôlés randomisés sur les régimes prophylactiques ont été présentés. Palumbo et al. A comparé l'aspirine (100 mg), la warfarine à dose fixe (1,25 mg) et l'énoxaparine (40 mg) dans une étude de phase 3 chez 667 patients atteints de myélome multiple traités par thalidomide. Ils ont observé 6,5% de MTEV grave, d'événements thrombotiques artériels ou de décès dans les 6 mois. L'aspirine et la warfarine ont montré une sécurité et une efficacité similaires par rapport à la LMWH [159]. Larocca et al. A étudié l'utilisation de l'aspirine par rapport à l'énoxaparine chez des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués traités par lénalidomide et un traitement d'induction à basse dose de dexaméthasone et un traitement de consolidation de mélfalan-prednisone-lenalidomide.

Dans cette phase 3, les patients expérimentés ont reçu 100 mg d'aspirine ou 40 mg d'énoxaparine par jour. Ils ont trouvé une incidence globale de moins de 2% de la thrombose veineuse et aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'efficacité et la sécurité [160]. Sur la base des études susmentionnées, les lignes directrices sur l'utilisation de la thromboprophylaxie ont été mises à jour et

récemment publiées [162]. Dans ces lignes directrices, il est indiqué qu'une approche stratifiée de risque est appropriée. Les patients qui commencent par thalidomide ou les schémas à base de lénalidomide devraient recevoir une thromboprophylaxie. Comme indiqué précédemment par l'IMWG, les patients à faible risque devraient commencer par l'aspirine et ceux qui présentent un risque élevé devraient recevoir une LMWH ou une thérapeutique ajustée en fonction de la dose.

Correction faible de la dose de warfarine n'a pas été recommandée. La durée de la prophylaxie devrait être d'au moins 4 à 6 mois, mais devrait être poursuivie chez les individus ayant des facteurs de risque continus [162]. Ces recommandations ont été résumées dans le tableau 10. La plupart des études ont jusqu'à présent porté sur la prévention de la thrombose veineuse plutôt que sur la thrombose artérielle. L'aspirine peut être efficace pour les deux et semble être relativement sûre en ce qui concerne les complications hémorragiques. La question de savoir si l'aspirine est supérieure à la LMWH ou la warfarine dans la prévention des complications thrombotiques artérielles chez les patients traités par myélome multiple n'a pas été étudiée.

Tableau X

Recommandations pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de myélome multiple, adaptées à partir de deux directives récentes [158,162].

Facteurs de risque de thrombose	
<p>Myélome multiple récemment diagnostiqué</p> <p>Hyperviscosité</p> <p>Antécédents personnels ou familiaux de TEV</p> <p>IMC > 30</p> <p>Co-morbidité (cardiaque, diabète, insuffisance rénale, maladie inflammatoire chronique)</p> <p>Immobilité</p> <p>Thrombophilie / troubles de la coagulation sanguine</p> <p>Troubles myéloprolifératifs</p> <p>Haemoglobinopathies</p> <p>Chirurgie récente (<6 semaines)</p> <p>Des médicaments supplémentaires (EPO, remplacement hormonal, tamoxifène)</p> <p>Cathéter veineux central</p> <p>Infections aiguës</p> <p>Traumatisme</p>	<p>En cas de non ou seulement 1 facteur de risque: Aspirine 100 mg une fois par jour</p> <p>Dans le cas de 2 facteurs de risque ou plus, considérer soit: LMWH (dose prophylactique à haut risque: enoxaparine 40 mg nadroparine 5,700 U dalteparin 5,000 U) ou un antagoniste de la vitamine K (cible INR 2.0-3.0)</p>
<p>Régime de chimiothérapie à base de doxorubicine</p> <p>Steroides à doses élevées (> 480 mg / mois)</p> <p>Combinaison de chimiothérapie</p>	<p>LMWH (high risk prophylactic dose):</p> <p>Enoxaparin 40 mg od, or nadroparin 5,700 U dalteparin 5,000 U) or Vitamin K antagonist (target INR 2.0–3.0)</p>

➤ **Prophylaxie de la thrombose sous IMiDs :**

 **Thromboprophylaxie systématique :**

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une thromboprophylaxie systématique et surtout veineuse compte tenu du risque thrombotique veineux prédominant dans la prise en charge du MM traité par IMiDs. Cette obligation de prophylaxie est indépendante de l'âge, de la ligne de traitement, de la masse tumorale, des facteurs pronostiques du MM et de la fonction rénale. Elle est aussi recommandée quand les IMiDs sont utilisés en monothérapie, même si cela est encore l'objet de discussions. Les premiers guidelines sur la prise en charge ont été proposés suite aux études prospectives et rétrospectives, menées essentiellement avec le thalidomide, et montrant l'excès d'événements thromboemboliques avec l'utilisation des IMiDs dans le MM [162, 163].



La thrombose est une caractéristique fréquente chez les personnes atteintes de myélome, en particulier celles traitées par les médicaments immunomodulateurs (IMiDs) tels que la thalidomide ou la lenalidomide en concomitance avec les anthracyclines ou Dexaméthasone.

Jusqu'à un tiers de ces personnes peuvent développer une thrombose veineuse si elles ne bénéficient pas de l'avantage de prophylaxie. Fait intéressant, contrairement aux individus atteints de tumeurs solides chez qui la thrombose est un marqueur d'un mauvais pronostic, la thrombose n'a pas d'impact sur la survie globale chez les patients atteints de myélome.

Cette trouvaille suggère que les mécanismes de la thrombose chez les néoplasmes hématologiques peuvent différer de l'épithélium solide les tumeurs et que la thrombose dans le premier peut être entraînée par un traitement et non par un phénotype procoagulant des cellules néoplasiques. Cela peut également expliquer pourquoi la thrombose dans le contexte de la thérapie à base d'IMiDs peut être évitée par l'utilisation d'aspirine prophylactique.

Les stratégies de thromboprophylaxie avec l'héparine de bas poids moléculaire, la warfarine ou l'aspirine chez les patients traités par thalidomide / chimiothérapie ou lenalidomide et de la dexaméthasone ont montré leur efficacité.



RESUME :

Titre : Myélome multiple et Thrombose

Auteur : Touzani chaimae

Rapporteur : Pr. Benkirane Souad

Mots clés : Myélome multiple – Immunomodulateurs - Thrombose -
Thromboprophylaxie

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est la deuxième hémopathie en fréquence, et représente 10% des hémopathies malignes. Les patients atteints de myélome multiple (MM) présentent un risque accru de thrombose veineuse et artérielle. Le but de ce travail est de savoir la relation entre la thrombose et le myélome multiple.

L'état thrombophilique associé à la malignité, les mécanismes spécifiques de la paraprotéine et les changements induits par le traitement peuvent expliquer le taux élevé de thrombose dans cette population de cancer. Alors que la libération de cytokines inflammatoires induit des taux élevés de facteur VIII, facteur de von Willebrand et régule négativement le système de protéine C. Une immunoglobuline plasmatique élevée peut nuire à la fibrinolyse. En plus des facteurs de risque généraux pour la thromboembolie veineuse, tels que l'âge, l'immobilité, la chirurgie et la thrombophilie héréditaire, il existe des facteurs liés au MM et liés au traitement qui contribuent au risque accru de thrombose. Le risque de thromboembolie veineuse est élevé aussi lorsque les patients sont traités en particulier par les médicaments immunomodulateurs (IMiDs) tels que la thalidomide ou la lenalidomide en concomitance avec les anthracyclines ou Dexaméthasone ou une chimiothérapie multi-agents.

Les stratégies thérapeutiques avec l'héparine, la warfarine ou l'aspirine de bas poids moléculaire se sont avérées efficaces.

SUMMARY :

Title: Multiple myeloma and Thrombosis

Reporter : Pr. Benkirane Souad

Author : Touzani chaimae

Keywords : Multiple myeloma-Immunomodulators-Thrombosis-Thromboprophylaxis

Multiple myeloma (MM) or Kahler's disease is the second most frequent hematological disorder, accounting for 10% of all hematological malignancies. Patients with multiple myeloma (MM) have an increased risk of venous and arterial thrombosis. The aim of this work is to know the relationship between thrombosis and multiple myeloma .

The thrombophilia state is associated with malignancy, the specific mechanisms of Paraprotein and the changes induced by treatment may explain the high rate of thrombosis in this cancer population. While the release of inflammatory cytokines induces high levels of factor VIII, von Willebrand factor and negatively regulates the protein C system. High plasma immunoglobulin can impair fibrinolysis. In addition to the general risk factors for venous thromboembolism, such as age, immobility, surgery and hereditary thrombophilia, there are MM-related and treatment-related factors that contribute to increased risk of thrombosis . The risk of venous thromboembolism is high also when patients are treated in particular with immunomodulatory drugs (IMiDs) such as thalidomide or lenalidomide concomitantly with anthracyclines or dexamethasone or multi-agent chemotherapy.

Therapeutic strategies with heparin, warfarin or low molecular weight aspirin have been shown to be effective

ملخص

العنوان: الورم النخاعي المتعدد وتخثر الدم

المؤلف : التوزاني شيماء

مشرف : السيدة. سعاد بنكيران

الكلمات الأساسية : الورم النخاعي المتعدد – مناعة - تخثر الدم -وقاية الجلطات الدموية

الورم النخاعي المتعدد أو مرض كاهلر هو ثاني أكثر اضطرابات الدم شيوعا، وهو ما يمثل 10٪ من جميع الأورام الخبيثة الدموية. المرضى الذين يعانون من الورم النخاعي المتعدد لديهم خطر متزايد من تخثر الدم الوريدي والشرياني. والهدف من هذا العمل هو معرفة العلاقة بين تخثر الدم و الورم النخاعي المتعدد .

حالة التخثر المرتبطة بالخبيثة، وآليات محددة من بارابروتين والتغيرات الناجمة عن العلاج قد تفسر ارتفاع معدل تخثر الدم لدى مرضى هذا الورم . في حين أن الإفراج عن السيتوكينات الالتهابية يدفع مستويات عالية من عامل VIII ، عامل فون ويلبراند وينظم سلبي نظام البروتين C. ارتفاع الغلوبولين المناعي البلازمي يضعف انحلال الفيبرين.بالإضافة إلى عوامل الخطر العامة للجلطات الدموية الوريدية، مثل العمر، الجمود، الجراحة وتخثر الدم الوراثي ، هناك عوامل ذات صلة بالورم النخاعي المتعدد و العوامل العلاجية التي تساهم في زيادة خطر تخثر الدم . خطر الجلطات الدموية الوريدية مرتفع أيضا عندما يعالج المرضى بالعقاقير المناعية مثل ثالييدوميد أو ليناليدوميد بالتزامن مع أنثراسيكلين أو ديكساميثازون أو العلاج الكيميائي متعدد العوامل.

وقد تبين أن الاستراتيجيات العلاجية مع الهيبارين، الوارفارين أو الأسبرين منخفض الوزن الجزيئي تكون فعالة.



***Références
Bibliographiques
et webographiques***

- [1] **Falanga A, Marchetti M, Russo L.**
Venous thromboembolism in the hematologic malignancies: a review. *Ann Oncol* 2012 ;24 :702-10.
- [2] **Blow JW, Doggen GJ, Santos et al.**
Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005 ;293(6) :715-22.
- [3] **Zangari M, Sghaif F, Meha P et al.**
The blood coagulation mechanism in Multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003 ;29(3) :275-82.
- [4] **Kristinsoon SY.**
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010 ;2010 :437-44 .
- [5] **I. Charlot-Lambrecht ; Assistante spécialiste J-H. Salmon-Interne L. Gagres Lemouss ; Praticien hospitalier, P. Brochot : Praticien hospitalier , J-P Zscharn , Myélome multiple [14-027-B-10].**
- [6] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/?region=qcttix224Md4Gt8Hb>
- [7] **Bouatay A., Hizen S., BenYoussef Y., Sayari F., Brahan N., Khelif A., Kortas M.,** Myélome Multiple, aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic, *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2013) 28,30-35.
- [8] Myelome –patients.info.integroupe Francophone du Myélome 2007.
- [9] **R. Bessady, I. Benyaïch, L. Lamchachi, T. Harzy, W. Bono**
Service de Médecine interne. CHU Hassan II, Fès. 2016
Myelome multiple chez le sujet jeune (à propos de sept cas).
Abstracts/Revue du Rhumatisme 73(2006)1089-1253.

- [10] Myelome Multiple (ou Maladie de Kahler)
 CHU de Bordeaux . version ; Janvier2013
 Auteur ; collègue d'hématologie
- [11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234139>
- [12] **BR. Hoematol** Criteria for the classification of mmonoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorder's a report of the international Myeloma Working Group. 2003 ;121(5) :749-57
- [13] <http://www.af3m.org/connaitre-et-combattre-le-myelome/questions-sur-la-maladie.html>
- [14] **Ferlary.J , Pisani .P , Parkin.DM .**
 GLOBOCAN 2002 : cancer incidence , mortality and prevalence worldwide .Lyon :IARC Press ; 2004.
- [15] **Oger.E ,**
 EPI-GETBP study group d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale .Incidence of venous thromboembolism a community based study in wester France.Thromb Haemost 2000 ;83 :657-60.
- [16] <http://svtmarcq.over-blog.com/article-les-mecanismes-de-l-immunite-term-s-73222689.html>
- [17] https://www.assistancescolaire.com/eleve/TS/svt/travailler-sur-des-sujets-du-bac/reponse-de-l-organisme-a-une-infection-par-le-vih-juin-2010-t_trde102#/page2

[18] **Kristinsson SY. , Pfeiffer RM. , Bjorkholm M. , Goldin LR. , Schulman S. , Blimark C. , et al.**

Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma; a population based study. Blood 2010 ;115 :4991-8.

[19] **Kumar SK. , Rajkumar SV. , Dispenzieri AA. , Lacy MQ. , Hayman SR., Buadi FK. , et al .**

Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies , Blood 2008 ;111 :2516-20.

[20] **Dumas G ., Mercierom S ., Zafrani L ., Canet E ., Lemiale N ., Kouatchet A. , et al.**

Syndrome d'hyperviscosité plasmatique . Revue Medecine interne 2015 ;36 :588-95.

[21] La société Française d'Hématologie(Mars 2009)

Myélome multiple

[22] <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/plasmocytome>

[23] https://www.myeloma.org/sites/default/files/images/publications/International/PDF/french/termsdefinitions_fr.pdf

[24] Comprendre le Myélome multiple .Octobre2015

[25] **Kyle RA et al.** Multiple myeloma.Blood 2008 ;111 :2962-2972.

[26] **Noelle Genetet .Immunologie.4^{ème} edition .faure .1997.**

- [27] **Greipp Pr, Durie, Bgm, et. al.** International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005.
- [28] <http://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-myeloma/>
- [29] jansen.ag/NV/SA 6/2012-9395; dr eric present ,awerpswez 15-17;2340 bcerse
- [30] **Mahindra A.et al** Multiple myeloma :biology of the disease *Blood reviews* 2012 ;suppl 1 :S5-S11.
- [31] **Merhi M. et al .** Occupational *exposure* to pesticides and risk of hematopoietic cancers : meta-analysis case control studies.*Cancers control* 2007 ;18 :1209-26.
- [32] **Charlot-lambrecht I ; Salmon J-H ; gagneux-lemoussu L. , Brochot P. , Eschard J.-P.** Myelome multiple. EMC(Elsevier Masson SAS , Paris) , Appareil locomoteur , 14-027-B-10 ;(2011) p : 1-12
- [33] <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma.html>
- [34] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021489/fr/ald-n-30-myelome-multiple
- [35] <http://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/a05-bacchini-myelome.pdf>
- [36] Registre des cancers de Rabat, 2005
- [37] <http://www.myeloma.ca>
- [38] **Nau KC, Lewis WD.** « Multiple myeloma: diagnosis and treatment » 2008;78(7):853-9.
- [39] <https://www.nhs.uk/conditions/Multiple-myeloma/Pages/Introduction.aspx>
- [40] http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_59/site/html/4.html

- [41] <https://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/index.html>
- [42] <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/128-myelome-multiple-et-gammopathies-monoclonales-idiopathiques>
- [43] http://www.omedit-centre.fr/myelome/co/4B_IDE_2.html
- [44] <http://palli-science.com/content/immunofixation-urinaire-dun-myelome-multiple-a-chaine-legere-kappa>
- [45] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Diagnostic#toc-my-logramme>
- [46] http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_317:start
- [47] http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_317:start
- [48] https://fr.wikipedia.org/wiki/My%C3%A9lome_multiple#/media/File:Plasmocytome_lytique_tiers_inf_femur.JPG
- [49] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/symptomes-et-diagnostic>
- [50] Imagerie du myelome mutiple: utilite de l'IRM et du PET-SCANNER
Bhasker Koppula, Justin Kaputchet Christopher J.Hanrahan.
- [51] http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_59/site/html/cours.pdf
- [52] Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.
Br J Haematol 2003;121:749–57.

- [53] **Kyle RA, Rajkumar SV.** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.
- [54] <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma>
- [55] **R.A. Kyle, B.G. Durie, S.V. Rajkumar.** 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*, 24 (2010), pp. 1121–1127
- [56] **Chombart B, Gagneux-Lemoussu L, Eschard JP, Ackah-Miezan S, Novella JL, Brochot P.** Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. *Rev Rhu* 2005;72: 1299—305.
- [57] <http://www.multiples-myelom.ch/fr/content/qu%E2%80%99est-ce-que-le-my%C3%A9lome-multiple-plasmocytome>
- [58] Classification OMS 2008 des lymphomes : **Georges Delsol** Laboratoire d’anatomie pathologique, CHU Purpan, place du Docteur-Baylac, BP 3028, bâtiment B, 31024 Toulouse cedex 3, France
- [59] **S. Manier, X. Leleu .** Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l’International Myeloma Working Group (IMWG). *Multiple myeloma: Clinical diagnosis and prospect of treatment. Recommendations of the International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* Volume 26, Issue 3, June 2011, Pages 125–136

- [60] IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. **Br J Haematol** 2003;121:3412–20.
- [61] **Shaji Kumar, S. Vincent Rajkumar, Philip R. Greipp, and Thomas E. Witzig** . Cell Proliferation of Myeloma Plasma Cells: Comparison of the Blood and Marrow Compartments . *American Journal of Hematology* 77:7–11 (2004).
- [62] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html>
- [63] **Swerdlow SH et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127: 2375-2390
- [64] <http://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-oms-des-hemopathies-lymphoides>
- [65] **Leleu.X , Facon .T.**
 Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière : gammopathies monoclonales. *La Revue de médecine interne* (2013) 34S : A11–A15.
- [66] **Wester.R ,Sonneveld.P.** Innovations in treatment and response evaluation in multiple myeloma. *haematologica* 2016 ; 101(5)
- [67] **Lee.H et al.** The Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea. *Ann Hematol* 2016 May ; 95(6) : 911-9

- [68] **Fulciniti.M et al** Deep Response in Multiple Myeloma: A Critical Review. Biomed Research International 2015;2015:832049 7 pages.
- [69] **Durie BGM et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20: 1467–1473.
- [70] **vande Donk NW, Lokhorst HM, AndersonKC ,Richardson PG.** HowItreatplasmacellleukemia.Blood2012;120:2376-2389.
- [71] **MoreauP, Hulin C, MacroM,et al.** Bortezomib, thalidomideand dexamethasone (VTD) issuperiortobortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) priorto auto logousstem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. ResultsoftheprospectiveIFM2013-04trial.Blood 2015;126(23): 393.
- [72] **AttalM, Lauwers CancesV, HulinC, et al.** autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs:aphaseIII study of the Inter groupe Francophone du Myélome(IFM/DFCI 2009trial).Blood2015;126(23):391.
- [73] <http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=phlebite-pm-personnes-a-risque>
- [74] **BenboubkerL, DimopoulosMA, DispenzieriA, CatalanoJ, Belch ar, Cavo m, et al.** Lenalidomideand dexamethasone intransplant-ineligiblepatients with myeloma. N Engl J med 2014;371:906-917.
- [75] <https://gecni.medixen.fr/images/cascade-de-la-coagulation>
- [76] <http://www.revespcardiol.org/en/the-new-coagulation-cascade-and/articulo/13114167>

- [77] **Avet-Loiseau H ,FonsecaA,SiegelD,et al.:** efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: subgroup analysis from the phase 3 study Aspire (NTC01080391). *Blood* 2015;126(23):730.
- [78] **Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al.** International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215–24.
- [79] <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/thrombose-veineuse-phlebite>
- [80] <http://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/thrombose-veineuse-phlebite.html?pb=symptomes>
- [81] <http://www.jle.com/download/stv-281098-les-heparines-de-bas-poids-moleculaire-des-antithrombotiques-a-potentiel-antineoplasique--Wfomon8AAQEAAAn6V1EAAAaE-a.pdf>
- [82] **Christèle Manuelle,** Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie ISBN : 978-2-7573-0080-0 Wolter kluwer France, 2008.
- [83] **Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al.** Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007; 46 Suppl S: 25S-53S.
- [84] **Amand-Perroux A, Barrellier MT.** La thrombose veineuse : quoi de neuf ? *Réanimation* 2008; 17: 736-44.
- [85] **ELALAMY I.** Mécanismes et facteurs de risque des thromboses veineuses *Angéologie.* 2002; 19-2095, 8 p.

- [86] **Oger E, Lacut K, Scarabin P.Y.** Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. *Annales de cardiologie et d'angéologie* V51, N3, 2002; 124-128.
- [87] **Elias A, Boccalon H.** Thromboses veineuses des membres inférieurs. EMC. *Angéiologie*. 19-2030 (2000); 14p.
- [88] **Boccalon C, Leger P, Barcat D, Guilloux J, Boccalon H.** Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC. *Cardiologie*. 11-730-A-10 (2004); 11p.
- [89] **Trillot N, Susen S, Jude B.** Traitement substitutif de la ménopause et risque thrombotique veineux. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 32 (2004) 725-728.
- [90] Société française d'anesthésie et de réanimation. *Pratique Clinique : Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court 2005.* *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24 (2005) 952–976.
- [91] **Pottier P, Planchon B, Pistorius M.A, Grolleau J.Y.** Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse chez des malades hospitalisés en médecine interne. *La revue de médecine interne* 23 (2002) 910–918.
- [92] **Goubaux B, Bruder N, Raucoules M.** Prise en charge périopératoire du patient obèse. *Anesthésie Réanimation*. 36-650-C-10(2004).
- [93] **Alhenc-Gelas M, Aiach M.** Anomalies constitutionnelles de la coagulation prédisposant à la thrombose. *Hématologie*, 13-022-B-60, 2007.
- [94] **Giselle G., Hamad M.D.** Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 3 (2007) 97–102.

- [95] **Anderson F.A, Glagett G.P, Geerts W, Heit J.A, Knudson M, Lieberman J.R, Merli G.J, Wheeler H.B.** Prévention des thromboembolies veineuses. *Ann.cardiol.angéilo.* 2000, 49, 2,65-156.
- [96] **Falanga A, Marchetti M, Russo L.** Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012 ; 24 : 702-10.
- [97] **Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Schulman S, Landgren O.**Thrombosis is associated with inferior survival in multiple myeloma.*Haema-tologica* 2012 ; 97 : 1603-7
- [98] **Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV.** Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1951-2.
- [99] **Zangari M, Berno T, Zhan F, Tricot G, Fink L.** Mechanisms of thrombosis in paraproteinemias : the effects of immunomodulatory drugs. *Semin Thromb Hemost* 2012 ; 38 : 768-79.
- [100] **Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP.** The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1490-4.
- [101] **Za T, De Stefano V, Rossi E, et al.** Arterial and venous thrombosis in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance : incidence and risk factors in a cohort of 1491 patients. *Br J Haematol* 2012.
- [102] **Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al.** Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma : risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003 ; 4 : 32-5.
- [103] **Leebeek FW, Kruip MJ, Sonneveld P.** Risk and management of thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Res* 2012 ; 129 Suppl 1 : S88-92.

- [104] **Eby C, Blinder M.** Hemostatic complications associated with paraproteinemias. *Curr Hematol Rep* 2003 ; 2 : 388-94.
- [105] **Gabriel DA, Smith LA, Folds JD, Davis L, Cancelosi SE.** The influence of immunoglobulin (IgG) on the assembly of fibrin gels. *J Lab Clin Med* 1983 ; 101 : 545-52.
- [106] **Van Marion AM, Auwerda JJ, Minnema MC, et al.** Hypofibrinolysis during induction treatment of multiple myeloma may increase the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 1341-3.
- [107] **Zangari M, Saghafifar F, Anaissie E, et al.** Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden mutation is a common finding in multiple myeloma and is associated with an increased risk of thrombotic complications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 ; 13 : 187-92.
- [108] **Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M.** Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006 ; 134 : 399-405.
- [109] **Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT.** Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res* 2009 ; 123 : 679-86.
- [110] **Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ.** Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4865-73.
- [111] **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.** Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ; 22 : 414-23.

- [112] **Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al.** Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplantineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 803-11.
- [113] **Leleu X, Daley L, Rodon P, et al.** MELISSE, a Large Multicentric Observational Study to Determine Criteria and Risk Factors of Thromboembolism for Patients with Multiple Myeloma Treated with Immunomodulator Drugs. *Blood* 2010 ; 116, Abstract 809.
- [114] **Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.** Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1782- 91.
- [115] **Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, et al.** The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 1568-74.
- [116] **Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al.** Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 803-11.
- [117] **Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A.** Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer* 2008 ; 112 : 1522-8.

- [118] **Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al.** Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001 ; 98 : 1614-5.
- [119] **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.** Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ; 22 : 414- 23.
- [120] **Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al.** Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 29-37.
- [121] **Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G.** Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy : review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ; 11 : 228-36.
- [122] **Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al.** Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation : the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2475-82.
- [123] **Dumas G, Merceron S, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Kouatchet A, et al.** Syndrome d'hyperviscosité plasmatique. *Rev Med Interne* 2015;36:588–95.

- [124] **Mehta J, Singhal S.** Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467–71.
- [125] **Elice F, Fink L, Tricot G, Barlogie B, Zangari M.** Acquired resistance to activated protein C (aAPCR) in multiple myeloma is a transitory abnormality associated with an increased risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2006;134:399–405.
- [126] **Zangari M, Saghaffar F, Mehta P, Barlogie B, Fink L, Tricot G.** The blood coagulation mechanism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:275–82.
- [127] **Yasin Z, Quick D, Thiagarajan P, Spoor D, Caraveo J, Palascak J.** Light-chain paraproteins with lupus anticoagulant activity. *Am J Hematol* 1999;62:99–102.
- [128] **Corso A, Lorenzi A, Terulla V, Airo F, Varettoni M, Mangiacavalli S, et al.** Modification of thrombomodulin plasma levels in refractory myeloma patients during treatment with thalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2004;83:588–91.
- [129] **Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al.** Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614–5.
- [130] Vidal 2015. Thalidomide celgene. 2013;
- [131] **Vacca A, Ribatti D, Presta M, et al.** Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999;93(9):3064–73.

- [132] **Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R.** Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16–9.
- [133] **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.
- [134] **Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al.** A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008;34:442–52.
- [135] **Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al.** Deepvein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002;100:2272–3.
- [136] **Esmon CT.** Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:453–68.
- [137] **Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Fink L, et al.**
Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 2003;4:32–5.
- [138] **Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM.** Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003;1:445–9.

- [139] **Jilma B, Cvitko T, Winter-Fabry A, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD.** High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb Haemost* 2005;94:797–801.
- [140] **Swystun LL, Shin LY, Beaudin S, Liaw PC.** Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. *J Thromb Haemost* 2009;7:619–26.
- [141] **Spek CA, Versteeg HH, Borensztajn KS.** Anticoagulant therapy of cancer patients: Will patient selection increase overall survival? *Thromb Haemost* 2015;114(3):530–6.
- [142] **Avcu F, Ural AU, Cetin T, Nevruz O.** Effects of bortezomib on platelet aggregation and ATP release in human platelets, in vitro. *Thromb Res.* 2008;121:567–71.
- [143] **Shen Y, Zhou X, Wang Z, Yang G, Jiang Y, Sun C, et al.** Coagulation profiles and thromboembolic events of bortezomib plus thalidomide and dexamethasone therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Res.* 2011;35:147–51.
- [144] **Zangari M, Guerrero J, Cavallo F, Prasad HK, Esseltine D, Fink L.** Hemostatic effects of bortezomib treatment in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:953–4.
- [145] **Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, et al.** Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol.* 2010;28:132–5.
- [146] **Boccaccio P, Comoglio PM.** Genetic link between cancer and thrombosis. *J Clin Oncol.* 2009;27:4827–33.

- [147] **Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al.** The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracyclinebased chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1568–74.
- [148] **Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al.** Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986–93.
- [149] **Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist UH, Björkholm M, et al.** Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood.* 2008;112:3582–6.
- [150] <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/1872?sso-checked=true>
- [151] **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.
- [152] **Kristinsson SY.** Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hema-tol Educ Program* 2010;2010:437–44.
- [153] **Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R.** Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16–9.
- [154] **Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al.** Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004;126:715–21.

- [155] **Minnema MC, Breitzkreutz I, Auwerda JJ, van der Holt B, Cremer FW, van Mar-ion AM, et al.** Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004;18:2044–6.
- [156] **Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al.** The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1568–74.
- [157] **Zonder JA.** Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; **1**: 348–355.
- [158] **Palumbo A, Cavo M, Brinthen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al.** Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986–93.
- [159] **Larocca A, Cavallo F, Brinthen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al.** Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for newly-diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide. *Blood* 2011.
- [160] **Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D’Sa S, Littlewood T, Low E, et al.** Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154:76–103.

- [161] **Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al.** Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 803-11.
- [162] **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.** Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008 ; 22 : 414-23.
- [163] **Auwerda JJ, Yuana Y, Osanto S, de Maat MP, Sonneveld P, Bertina RM, et al.** Microparticle-associated tissue factor activity and venous thrombosis in multiple myeloma. *Thromb Haemost* 2011;105:14–20.



Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علم ما أقول شهيدا

الورم النخاعي المتعدد وتختثر الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: شيماء التوزاني

المزداة في: 19 نونبر 1990 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الورم النخاعي المتعدد - مناعة - تختثر الدم - وقاية الجلطات الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي