

**LES THERAPIES CIBLEES DANS LES
NEOPLASIES PLASMOCYTAIRES**
Thèse

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Lhoumadi MAJDA
Née le 9 Novembre 1988 à Nador

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Néoplasies plasmocytaires – Physiopathologie – Clinique –
Diagnostic biologique – Thérapies ciblées.

MEMBRES DE JURY

Mr A. BELMEKKI
Professeur d'hématologie

PRESIDENT

Mr A. MASRAR
Professeur d'hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mr A. DAMI
Professeur agrégé de biochimie

Mme M. NAZIH
Professeur agrégé d'hématologie

} **JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général: Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|-----------------------|------------------|
| 49. | Pr. ADN AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUDA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Saïd
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohammed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

148. Pr. DIMOU M'barek*
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 152. Pr. FERHATI Driss
 153. Pr. HASSOUNI Fadil
 154. Pr. HDA Abdelhamid*
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157. Pr. MANSOURI Aziz
 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 159. Pr. RZIN Abdelkader*
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
 163. Pr. BELKACEM Rachid
 164. Pr. BELMAHI Amin
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168. Pr. GAOUZI Ahmed
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172. Pr. MOULINE Soumaya
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 179. Pr. BIROUK Nazha
 180. Pr. BOULAICH Mohamed
 181. Pr. CHAOUIR Souad*
 182. Pr. DERRAZ Said
 183. Pr. ERREIMI Naima
 184. Pr. FELLAT Nadia
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186. Pr. HAIMEUR Charki*
 187. Pr. KANOUNI NAWAL
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie

243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUCACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBABH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouhra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation

340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
455. Pr. SEFIANI Sana
456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
462. Pr. BAITE Abdelouahed *
463. Pr. TOUATI Zakia
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
466. Pr. SELKANE Chakir*
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
469. Pr. EL ABSI Mohamed
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation
Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Cardiologie
Biochimie
Biochimie
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale

473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yassine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-physiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS :

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima


Physiologie
 Biochimie

3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces

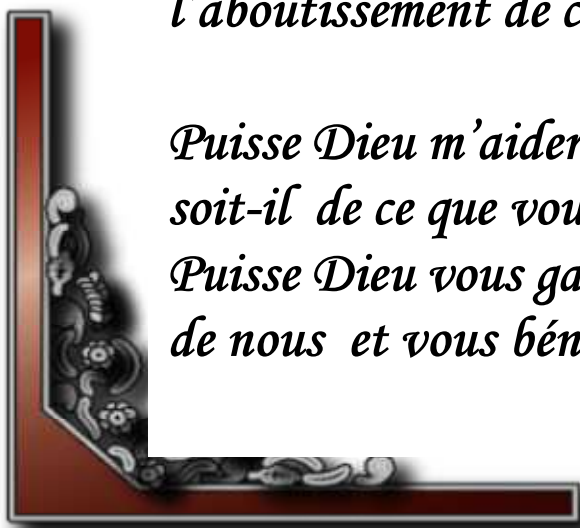





A ma chère mère
ДАХНАК ЖАМИЛА

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.

Ton amour, tes prières et ta bénédiction ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail.



Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné !
Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment !

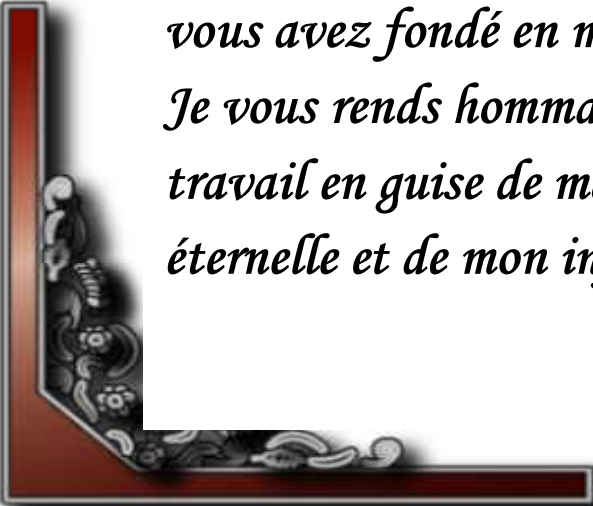


A mon cher père
LHOUMADI ALI

*Tous les mots du monde ne sauraient
exprimer l'immense amour que je vous
porte, ni la profonde gratitude que je
vous témoigne pour tous les efforts et
les sacrifices que vous n'avez jamais
cessé de consentir pour mon instruction
et mon bien-être.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que
vous avez fondé en moi.*

*Je vous rends hommage par ce modeste
travail en guise de ma reconnaissance
éternelle et de mon infini amour.*





A mes très chers frères :

REDA, HAMZA et OMAR

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes
tous mes sentiments d'amour et de
tendresse envers vous.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous
unissent à jamais.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes
vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mon fiancé ABDEALLAH

*Pour son soutien et sa contribution à la
réalisation de ce travail.*




*A mon oncle SIMMOHAMMED sa
femme HASSNAË et mes cousines*

KENZA et saraa

*En témoignage de mon respect et de mon
profond attachement. Je vous souhaite
longue et heureuse vie.*

Remerciements






*À notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur
Abdelkader BELMEKKI*

*C'est un grand honneur que vous
nous faites en acceptant de présider
le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maître de vous
témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect.*



*Veillez accepter cher Maître nos
vifs remerciements pour la présence
et la sympathie dont vous avez fait
preuve.*




*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur
Azlarab MASRAR*


*C'est un grand honneur que vous nous
avez fait en acceptant d'être le
rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce
travail et vous avez su nous guider avec
simplicité et gentillesse jusqu'à sa
réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail
resteront pour le meilleur exemple.*



*Veillez accepter cher maître nos vifs
remerciements pour l'aide de la
compréhension que vous nous avez
apporté durant l'élaboration de ce travail.*

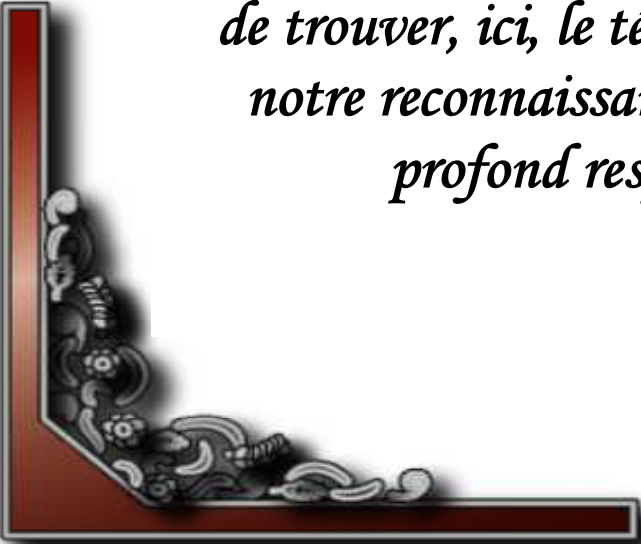



*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
Abdellah DAMI*

*Votre assistance parmi les membres
de notre jury de thèse nous honore.*

*Croyez cher professeur en notre
sincère gratitude et pour l'estime
qu'on vous porte.*


*Nous vous exprimons nos plus vifs
remerciements et nous vous prions
de trouver, ici, le témoignage de
notre reconnaissance et notre
profond respect.*





*À notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur
MONA NAZIH*

*Votre assistance parmi les membres du
jury de thèse nous honore beaucoup.
Votre qualité d'enseignement nous a
énormément imprégné, votre
sympathie et votre gentillesse nous
encouragent et nous incite d'avantage
à vouloir puiser de votre savoir.
Permettez-nous chère professeur de
vous exprimer nos remerciements les
plus sincères.*



Liste des abréviations

Ig : Immunoglobuline

OMS : Organisation mondiale de la santé

MM: Myélome multiple

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

Ag : Antigène

Pro-B : progénitures B

Pré-B : précurseurs

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

MO : Moelle osseuse

BCR: B cell receptor

FISH: Fluorescence in situ après hybridation

IgH: Chaîne lourde des Ig

FGFR-3: Fibroblast growth factor receptor-3

FGF: Fibroblast growth factor

ICAM: Intracellulaire adhésion molécule

SDF-1: Stromal cell-derived growth factor

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

IL-6: Interleukine-6

IGF-1: Insulin growth factor-1

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

MIP-1 α : Macrophage inflammatory protein-1 α

SDF-1: Stromal cell-derived factor-1

RANKL: Receptor activator for nuclear factor kappa b ligand

VEGF: Vascular endothelial growth factor

B-FGF: Basic-fibroblast growth factor

TGF- β : Transforming growth factor-béta

OC: Ostéoclastes
OB: Ostéoblastes
TDM: Tomodensitométrie
IRM : Imagerie par résonance magnétique
EPO: Erythropoïétine
TRAIL: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
EPS : Electrophorèse des protéines sériques
IMWG: International Myeloma Working Group
IF: Immunofixation
PBJ : Protéinurie de Bence Jones
CLL : Chaînes légères libres
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
EPU : électrophorèse des protéines urinaires
PM : Poids moléculaire
RKL : Rapport kappa/lambda
β2M : Bêta-microglobuline
VS : Vitesse de sédimentation
CRP : C reactive protein
LDH : Lactate deshydrogénases
BOM : Biopsie ostéo-médullaire
CMF : Cytométrie en flux
ISS: International Staging System
LCP : Leucémie à plasmocytes
N- CAM: Neural cellular adhesion molecule
SBP: Solitary bone plasmocytoma
MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue
SAP: Serum amyloid-P
ECG: Electrocardiogramme
MIDD: Monoclonal immunoglobulin deposition disease
LCDD: Light chain deposition disease

LHCDD: Light and heavy chain deposition disease
HCDD: Heavy chain deposition disease
MMP : Métalloprotéases Matricielles
TC : Thérapies ciblées
CT : Chimiothérapie
iHDAC : Inhibiteurs des histones déacétylases
HAT: Histone acétyl-transférase
HDAC: Histone déacétylase
IMiD: Immunomodulatory drugs
PUT: Protocole d'utilisation thérapeutique
NF- κ B: Nuclear factor-kappa B
VCAM: Vascular cell adhesion molecule
PECAM: Platelet/endothelial cell adhesion molecule
TIMP: Tissue inhibitor metalloproteinase
Cox-2: Cyclooxygénase-2
IFN γ : Interféron gamma
MAPK: Ras-dependent mitogen-activated protein kinase
RAFTK: Related adhesion focal tyrosine kinase
MPT: Melphalan-prednisone-thalidomide
MP: Melphalan-prednisone
AMM : Autorisation de mise sur le marché
RP : Réponse partielle
RP : Réponse complète
SSP : Survie sans progression
IFM : Intergroupe francophone du myélome
CTD: Cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone
VAD: Vincristine-adriamycine-dexaméthasone
PGE2: Prostaglandine 2
NKT: Natural Killer T
SAPK: Stress-Activated Protein Kinase

IAPs: Inhibitor of Apoptosis

TRAF: TNF Receptor-Associated Factor

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

DNA-PK: DNA-dependent Protein Kinase

VMP: Velcade®-melphalan-prednisone

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

Listes des figures

Figure N	Titre	Page
1	les événements oncogéniques impliqués dans le développement du MM	11
2	Rôle des principales cytokines et chemokines dans la physiopathologie du myélome multiple	14
3	Valeurs normales en pourcentages et identification des fractions protéiques en électrophorèse capillaire	21
4	L'immunofixation sérique sur gel d'agarose des patients atteints de myélome multiple	24
5	principe du dosage des chaînes légères libres sériques	29
6	Frottis sanguins colorés au MGG : rouleau-formation des hématies	37
7	évaluation et surveillance d'une GMSI (recommandations 2010 de l'IMWG)	55
8	principaux modes d'action de la thalidomide	94

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
I	Classification de Durie et Salmon	43
II	classification pronostique ISS (<i>International Staging System</i>)	43
III	risque de transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée	51
IV	critères diagnostiques du syndrome POEMS proposés par Dispenzieri	79

Table des matières

Introduction.....	1
-------------------	---

Première partie

Néoplasies plasmocytaires : physiopathologie, clinique et diagnostic biologique.

I. Origine de la cellule plasmocytaire.....	5
II. Myélome multiple.....	7
1. Physiopathologie.....	8
1.1. Oncogenèse du myélome multiple.....	8
1.1.1. Anomalies de nombre.....	9
1.1.2. Anomalies structurales.....	9
1.1.3. Autres anomalies.....	10
1.1.4. classification en deux voies de pathogénèse.....	12
1.2. anomalies de l'immunophénotype des plasmocytes de MM.....	12
1.3. Interactions avec le micro-environnement médullaire.....	12
1.3.1 Cytokines et chemokines.....	13
1.3.1. Angiogénèse.....	15
1.4. Mécanismes de l'ostéopathie associée au myélome.....	15
1.4.1. Augmentation de l'activité ostéoclastique.....	16
1.4.2. Diminution de l'activité ostéoblastique.....	16
2. conséquences cliniques de l'expansion clonale myélomateuse.....	16
2.1. Atteinte osseuse.....	17
2.2. Atteinte rénale.....	17
2.3. Atteinte neurologique.....	18
2.4. Syndrome infectieux.....	18

2.5. Syndrome anémique.....	18
2.6. Syndrome d'hyperviscosité.....	19
3. Diagnostic biologique.....	19
3.1. Exploration de l'Ig monoclonale.....	19
3.1.1. Analyse du sérum.....	20
a. Électrophorèse des protéines sérique.....	20
b. Caractérisation du composé monoclonal sérique par immunofixation.....	22
c. Dosage pondéral des Ig dans le sérum.....	25
3.1.2. Analyse des urines.....	25
3.1.3. dosage des chaînes légères libres sériques kappa et lambda.....	26
a. principe.....	26
b. Intérêt du dosage des CLL dans la prise en charge du MM.....	30
➤ Pour le diagnostic	
➤ Pour l'évaluation du pronostic	
➤ Pour le suivi évolutif	
c. Limites techniques du dosage des CLL.....	32
d. Nouveau test biologique (Test Hevylite™).....	33
3.2. Autres paramètres biochimiques.....	34
3.2.1. Créatininémie.....	34
3.2.2. Paramètres métaboliques.....	34
3.2.3. Vitesse de sédimentation globulaire.....	34
3.2.4. Protéine C réactive.....	34
3.2.5. β2-microglobuline sérique et lactate deshydrogénases.....	35
3.3. Hémogramme.....	35
3.4. Myélogramme.....	38
3.4.1. Plasmocytose médullaire.....	38
3.4.2. Autres lignées cellulaires.....	38
3.4.3. Morphologie plasmocytaire.....	39
3.4.4. Immunophénotype plasmocytaire.....	40

4. Critères diagnostiques.....	40
5. Critères pronostiques.....	42
6. Variants du myélome multiple.....	44
6.1. Myélome asymptomatique.....	44
6.2. myélome non sécrétant.....	44
6.3. Leucémie à plasmocytes.....	45
III. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée.....	45
1. Physiopathologie.....	46
1.1. anomalies cytogénétiques dans les MGUS.....	46
1.2. immunophénotype plasmocytaire au cours des MGUS.....	47
2. Diagnostic des MGUS.....	48
2.1. Critères diagnostiques.....	48
2.2. Isotypes du pic monoclonal des GMSI.....	49
2.3. Circonstances de découverte et exploration.....	49
3. Risque de transformation maligne des GMSI.....	50
4. Facteurs pronostiques de transformation maligne des GMSI.....	52
5. Surveillance clinique et biologique.....	53
5.1. GMSI de risque faible.....	53
5.2. GMSI de risque intermédiaire ou élevée.....	53
IV. Plasmocytomes.....	56
1. Plasmocytome solitaire osseux.....	56
2. Plasmocytome solitaire extraosseux.....	58
V. Maladies par dépôts de chaînes d'immunoglobuline.....	59
1. Amylose primitive AL.....	59
1.1. Physiopathologie.....	60
1.2. Manifestations cliniques de l'amylose AL.....	63
1.3. Diagnostic.....	65
2. Maladies par dépôt de chaîne lourde ou légère d'immunoglobuline.....	67
1.1. Physiopathologie.....	68

1.2. Clinique.....	71
1.3. Diagnostic.....	72
VI. MM ostéosclérotique (syndrome POEMS).....	73
1. Physiopathologie.....	73
2. Manifestations cliniques.....	74
3. Diagnostic.....	76

Deuxième partie : les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires

I. Les thérapies ciblées.....	81
1. Généralités.....	81
2. Le concept de cible.....	83
3. L'oncogénèse.....	83
4. Le mode d'action des thérapeutiques ciblées.....	85
4.1. Thérapies ciblant la cellule tumorale.....	85
4.1.1. Inhibiteurs de la transduction du signal.....	85
4.1.2. Inhibiteurs des histones déacétylases.....	85
4.1.3. Inhibiteurs du protéasome.....	86
4.2. Thérapies ciblant l'environnement tumoral.....	86
4.2.1. Inhibiteurs de l'angiogénèse.....	86
4.3. Thérapies ciblant les voies apoptotiques.....	88
II. Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.....	89
1. Thalidomide.....	89
1.1. Généralités.....	89
1.2. Mécanismes d'action.....	90
1.2.1. Le thalidomide agit sur les molécules d'adhésion.....	90
1.2.2. Le thalidomide module l'expression de multiples cytokines.....	91
a. Thalidomide et TNF α	
b. Thalidomide et interleukines (IL)	
1.2.3. Les propriétés antiangiogéniques du thalidomide.....	91

1.2.4.	Le thalidomide a une action sur le complexe NF-Kb.....	92
1.2.5.	Le thalidomide altère différentes fonctions des leucocytes.....	92
1.2.6.	Le thalidomide bloque la croissance, la survie et la mise en cycle des cellules tumorales.....	92
1.3.	Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires.....	95
1.3.1.	Myélome multiple.....	95
1.3.2.	Amylose AL.....	98
1.3.3.	syndrome POEMS.....	98
1.4.	Effets secondaires.....	99
2.	Lénalidomide.....	101
2.1.	Généralités.....	101
2.2.	Mécanismes d'action.....	102
2.2.1.	Actions anti-tumorales directes.....	102
2.2.2.	Interférences avec le microenvironnement tumoral.....	102
2.3.	Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires.....	104
2.3.1.	Myélome multiple.....	104
2.3.2.	Amylose AL.....	105
2.3.3.	syndrome POEMS.....	106
2.4.	Effets secondaires.....	106
3.	Bortézomib.....	108
3.1.	Généralités.....	108
3.2.	Mécanismes d'action.....	108
3.2.1.	Induction de l'apoptose.....	109
a.	Augmentation de l'activité pro-apoptotique de p53	
b.	Accumulation des molécules inhibitrices du cycle p21 et p27	
c.	Accumulation des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2	
d.	Activation des SAPK (<i>Stress-Activated Protein Kinase</i>)	
e.	Suppression des effets anti-apoptotiques de NF-κB	
f.	Stress du reticulum endoplasmique	
3.2.2.	Propriétés antiangiogéniques.....	111

3.2.3. Autres mécanismes d'action proposés.....	112
a. Effet sur la réparation de l'ADN	
b. Effet sur le microenvironnement tumoral	
3.3.Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires.....	113
3.3.1. Myélome multiple.....	113
3.3.2. Amylose AL.....	116
3.3.3. Syndrome de Randall.....	117
3.3.4. syndrome POEMS.....	118
3.4.Effets secondaires.....	119
III. Les nouveaux agents thérapeutiques.....	120
1. Le pomalidomide (CC-4047).....	120
2. Le carfilzomib (PX-171).....	122
3. Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC).....	123
Conclusion.....	124

Introduction

Les néoplasies plasmocytaires sont des pathologies malignes de sévérité variable caractérisées par la prolifération d'un clone unique de plasmocytes anormaux sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète ou non appelée paraprotéine ou aussi protéine M quantifiable dans le sérum et ou dans l'urine.

Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2001 mise à jour en 2008 des tumeurs hématopoïétique et des tissus lymphoïdes, les néoplasies plasmocytaires sont classées parmi les tumeurs à cellules B matures sous la rubrique « plasma cell neoplasms ».

Classification des néoplasies plasmocytaires (OMS 2008) (1)

- Myélome multiple (MM) :
 - Variants
 - MM asymptomatique (smoldering MM),
 - MM non sécrétant,
 - Leucémie à plasmocytes ;

- Plasmocytomes :
 - plasmocytome solitaire osseux,
 - plasmocytome solitaire extra – osseux ;

- Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

- Maladies par dépôts de chaînes d'Ig
 - Amylose primitive (AL),
 - Maladies par dépôt de chaîne lourde ou légère d'Ig

- MM ostéosclérotique (syndrome POEMS)

Depuis l'avènement des molécules dites « ciblées », le traitement et le pronostic des néoplasies plasmocytaires ont été considérablement modifiés. En effet, malgré une diminution importante du risque de rechute, les résultats des traitements classiques, chimiothérapie et hormonothérapie, ne sont pas entièrement satisfaisants.

Les thérapeutiques ciblées, par un mécanisme non directement cytotoxique, visent à contrôler la maladie sur une longue période. Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale où elles feront partie de schémas utilisant conjointement la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie

L'objectif de cette thèse est d'apporter les nouvelles molécules utilisées en thérapeutiques ciblées en se référant sur les données publiées ces dernières années dans la littérature.

Le travail sera divisé en deux parties, la première sera consacrée à la physiopathologie, clinique, et diagnostic biologique des néoplasies plasmocytaires. La deuxième partie sera réservée aux traitements ciblés de ces pathologies.

Première partie
Néoplasies plasmocytaires: physiopathologie, clinique et diagnostic biologique.

I. Origine de la cellule plasmocytaire :

Le plasmocyte est la cellule terminale de la différenciation lymphocytaire B, il est avec le lymphocyte B mémoire l'aboutissement du processus de sélection et de maturation des cellules B spécifiques d'un antigène (Ag). C'est la cellule effectrice de la réponse immune humorale, elle synthétise en grande quantité une protéine extrêmement spécialisée, l'immunoglobuline.

La différenciation lymphocytaire B se déroule en deux étapes principales dépendantes ou non de la présence d'antigène (2).

- Etape indépendante des antigènes étrangers:

La différenciation des cellules B, à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH), se déroule dans la moelle osseuse (MO), et aboutit à la génération de lymphocytes B naïfs exprimant une Ig de surface capable de reconnaître un Ag (3).

- Stade pro-B (progénitures B): les cellules pro-B sont capables de se renouveler. C'est à ce stade que commence le réarrangement des chaînes lourdes des Ig. Les chaînes lourdes des IgM (μ) deviennent alors détectables dans le cytoplasme des cellules (4).
- Stade pré-B (précurseurs B): défini par l'apparition à la membrane d'un pré-BCR (B cell receptor) composé de deux chaînes lourdes (μ) réarrangées et deux pseudo-chaînes légères. Il existe au stade de la transition pro-B \square pré-B un point de contrôle essentiel au cours duquel plus de 80% des cellules B sont éliminées par apoptose. Le pré-BCR donne en effet un signal de survie au lymphocyte pré-B protégeant ainsi de l'apoptose uniquement les cellules qui ont réarrangées leurs chaînes lourdes. A ce stade débute également le réarrangement des chaînes légères (4).
- Stade B immature: caractérisé par la production d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo-chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'Ag (3).

- Le stade de différenciation suivant est le lymphocyte B mature naïf caractérisé par la co-expression membranaire de deux isotypes IgM et IgD. Les cellules sont dites « naïves » car elles n'ont jamais rencontrées d'Ag à l'exception du ceux de « soi ». Les lymphocytes B « auto-réactif », c'est-à-dire ceux qui possèdent une spécificité contre le soi sont éliminés par apoptose. c'est ce qui permet la tolérance immune (2).

Les cellules qui survivent quittent alors la MO vers les organes lymphoïdes périphériques, pour poursuivre leur différenciation (2).

- Etape dépendante de l'Ag:

Pour continuer sa différenciation, la cellule B doit rencontrer un Ag dont elle est spécifique(4). Après activation antigénique, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à courte durée de vie (environ 4 jours) sécrétant une IgM caractéristique de la réponse anticorps primaire, soit former les centres germinatifs (5).

Lorsque le lymphocyte B passe après activation par la voie du centre germinatif, il subit au stade de « centroblaste » une modulation de l'affinité de son Ig pour l'Ag. Ce phénomène est dû à des hypermutations somatiques. Dans les gènes codant les régions variables des Ig après sélection positive des lymphocytes B portant une Ig de forte affinité pour l'Ag, intervient au stade « centrocyte » la commutation isotypique qui permet donc l'expression d'IgG, IgA et IgE à la suite d'un réarrangement de la section du gène codant pour les parties constantes de la chaîne lourde.

Enfin les lymphocytes B se différencient en lymphocytes B mémoires ou en plasmoblastes qui rejoignent la MO (2).

Une fois dans la MO, les plasmoblastes vont se différencier en plasmocytes matures à longue durée de vie synthétisant de grandes quantités d'Ig. Cette maturation s'accompagne d'un arrêt du cycle cellulaire (6).

Cependant la différenciation intra-médullaire des plasmoblastes en plasmocytes matures reste à l'heure actuelle peu connue.

Au cours de la différenciation lymphocytaire B vers le plasmocyte, les cellules prolifèrent intensément et sont l'objet de multiples remaniements chromosomiques. Une anomalie génomique peut survenir, elle sera habituellement suivie de la mort de la cellule correspondante (apoptose) mais parfois l'anomalie induit un avantage de prolifération et □ ou de survie, base d'une pathologie maligne.

II. Myélome multiple:

Le myélome multiple (MM) également appelée maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de plasmocytes, envahissant la MO et sécrétant une Ig monoclonale (sérique et □ ou urinaire) (7).

Le MM peut avoir des présentations cliniques diverses, d'une forme asymptomatique à des formes agressives.

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

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

Cette pathologie représente près de 1 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes (8). Son incidence augmente avec l'âge, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 63 ans, et il touche plus souvent l'homme que la femme, avec un sex-ratio variant entre 1,1 et 1,5 (9).

La survie médiane n'excède pas cinq à sept ans, mais le pronostic varie selon les patients : certains décèdent en quelques mois, d'autres, au contraire, ont une survie se prolongeant au-

delà de dix ans (10). Bien qu'il reste à ce jour incurable, le MM a connu ces dernières années d'importants progrès permettant une amélioration de la prise en charge des patients.

Le diagnostic est basé sur l'association de caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques.

1. physiopathologie:

La nature exacte de la cellule à l'origine du MM reste mal connue. En effet, la protéine monoclonale impliquée est en général une IgG (60% des cas) ou une IgA (20% des cas), très rarement une IgD (1 à 2 % des cas) et exceptionnellement une IgM, donc la cellule tumorale myélomateuse a subi le phénomène de commutation isotypique.

De plus, l'analyse des séquences des gènes variables des Ig des cellules de myélome a mis en évidence l'existence de mutations au niveau des chaînes d'Ig, sans variation intra-clonale, majoritairement sur les chaînes lourdes (11).

Ces données mettent en évidence l'origine lymphoïde post-folliculaire des cellules de MM (12).

1.1 Oncogénèse du myélome multiple :

Les causes du MM restent obscures mais le MM serait l'étape ultime d'un processus impliquant des mutations génétiques successives (13). L'instabilité caryotypique est une caractéristique du MM (14).

Les techniques de fluorescence in situ après hybridation (FISH) permettent de visualiser des anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et/ou structurales. Elles montrent une anomalie chez 90% des patients (15).

Jusqu'à présent, la biologie moléculaire n'a pas permis de mettre en évidence une anomalie récurrente, spécifique du MM, la progression et la fréquence des anomalies cytogénétiques en fonction de stade et l'évolution de la pathologie.

1.1.1. Anomalies de nombre :

Le MM est caractérisé par la fréquence d'occurrence d'aneuploïdie. On trouve une hyperdiploïdie chez plus de la moitié des patients (16) et une hypo diploïde dans environ 30 à 40% des cas (15).

Les anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas pour la délétion du chromosome 13. Cette anomalie est très fréquente dans le MM, comme dans les autres proliférations plasmocytaires malignes, et est trouvée chez à peu près la moitié des patients (15 ; 16 ; 17).

Il peut s'agir d'une délétion partielle (del13q-), mais dans la plupart des cas c'est une délétion totale du chromosome, ou monosomie 13 (**del13**).

1.1.2. Anomalies structurales :

Dans la plupart des cas, une ou plusieurs anomalie(s) structurale(s) accompagne(nt) les anomalies de nombre. Ces altérations sont souvent complexes et multiples, sous forme de translocations. De nombreux chromosomes sont concernés, mais les anomalies structurales les plus remarquables font intervenir le **chromosome 14**, et plus particulièrement le **locus 14q32** des chaînes lourdes des Ig (IgH).

Des translocations impliquant ce locus sont détectables dans 55 à 70% des MM. D'autres translocations impliquent les loci des chaînes légères des Ig, IgL κ (2p12) et IgL λ (22q11) ; elles sont moins fréquentes (18) et moins étudiées.

Ainsi, parmi les loci partenaires les plus fréquemment impliqués dans les translocations IgH figure celui de la **cycline D1** qui intervient dans la régulation du cycle cellulaire : la translocation **t(11;14)(q13;q32)** est trouvée dans environ 20% des MM (15;16).

La translocation **t(4;14)(p16;q32)** est observée dans environ 15% des MM (3;4). Elle entraîne la dérégulation de *FGFR-3* (*fibroblast growth factor receptor-3*), récepteur transmembranaire pour les FGF (*fibroblast growth factor*) exprimés par les cellules stromales, dont la forme activée est un oncogène.

Dans 2 à 10% des cas c'est le locus 16q23 (*c-maf*) qui est impliqué (**t(14;16)(q32;q23)**) (15

1.1.3. Autres anomalies

Outre les translocations impliquant les gènes des Ig et les anomalies de nombres, d'autres altérations moléculaires ont été rapportées dans le MM, telles que des mutations ou des méthylations de promoteurs de gènes suppresseurs de tumeur, ou encore la phosphorylation d'oncogènes.

p53 est le gène suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté dans les pathologies malignes humaines. Il est considéré comme le gardien du génome. Son inactivation, par délétion (del17p13) ou mutation, est observée dans certains cas de MM, plus particulièrement dans les stades avancés de la maladie. La délétion **del17p** est détectable chez environ 10% des patients (15).

Les mutations de *p53* sont observées avec une prévalence de 5% au diagnostic, et 20-40% des MM avancés (18).

Une dérégulation des gènes N-ras et K-ras, Rb les gènes MYC et Bcl 2 favorisent l'activation des cellules myélomateuses.

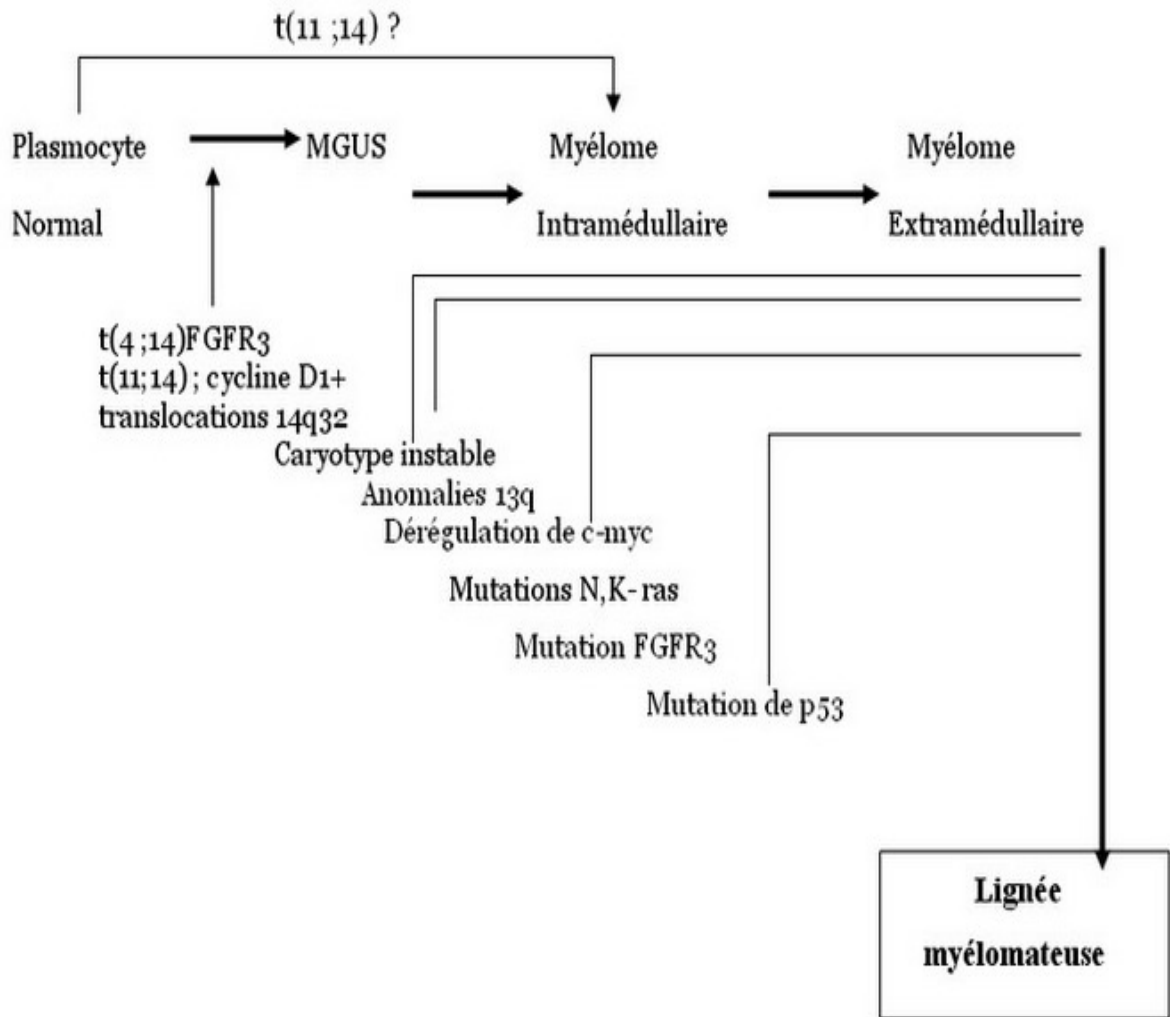


Figure1 : les événements oncogéniques impliqués dans le développement du MM(19).

FGFR-3 (fibroblast growth factor receptor-3)

MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

1.1.4. La classification en deux voies de pathogénèse (20) :

Les anomalies cytogénétiques permettent d'identifier deux voies de pathogénèses différentes qui se rejoignent partiellement

-cas des MM non hyperlipoides, associés principalement à une translocation récurrente de l'IgH (□85%)

-cas des MM hyperlipoides, associés à une incidence de translocation de l'IGH plus faible (<30%).

1.2 Les anomalies de l'immunophénotype des plasmocytes de myélome multiple:

Les cellules myélomateuses expriment de façon variable les antigènes à leur surface qui sont détectées par l'immunohistochimie.

Les caractéristiques immunphénotypiques sont dominées par une réactivité CD 38 marquée, forte expression de CD 56 et négativité pour CD 19. Cette population est produite par la prolifération clonale.

Les cellules expriment aussi le CD 65, CD 31, CD 54, ICAM (intracellulaire adhésion molécule 1), CD 124, CD 44, CD 40 et les immunoglobulines intra cytoplasmiques.

Certaines caractéristiques immunphénotypiques sont considérées avoir une valeur pronostique dans le myélome multiple tel que le CD 20 qui est associé à un mauvais pronostic (21 ; 22 ; 23).

1.3 Interactions avec le micro-environnement médullaire:

Les cellules myélomateuses ont un tropisme important pour le compartiment médullaire : à partir des ganglions lymphatiques, elles migrent à travers l'endothélium dans le micro-environnement médullaire et vont se nicher au contact du stroma.

L'adhésion au stroma médullaire et les interactions avec les cellules qui le composent sont cruciales pour le *homing*, la croissance et la survie des cellules myélomateuses. Cela leur confère un avantage prolifératif et anti-apoptotique considérable (24 ; 25 ; 26).

1.3.1. Cytokines et chemokines:

Les cytokines et chemokines impliquées dans la pathogénèse du MM sont similaires à celles intervenant dans la physiologie des cellules plasmocytaires normales.

Ainsi, les cellules myélomateuses expriment le récepteur CXCR4 de la chemokine SDF-1 (*stromal cell-derived growth factor*) et, de la même façon, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), produite par les cellules stromales médullaires, attire les cellules myélomateuses qui portent le récepteur CCR2 dans la moelle osseuse(24).

Deux facteurs ont été identifiés comme ayant un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie : l'**IL-6** (*interleukine-6*) et l'**IGF-1** (*insulin growth factor-1*). L'IL-6 est un facteur de croissance et de survie essentiel des plasmocytes malins (25;27). Les cellules myélomateuses sont capables de produire cette cytokine de façon autocrine. Néanmoins, ce sont les cellules stromales médullaires, les ostéoblastes et les ostéoclastes qui constituent la principale source d'**IL-6** dans le MM, sous la dépendance des interactions entre les plasmocytes et le micro-environnement médullaire (28). La synthèse d'**IL-6** est notamment induite par l'**IL-1 β** et le **TNF- α** (*tumor necrosis factor*) libérés par les cellules myélomateuses. La production d'IL-6 est augmentée de façon considérable chez les patients atteints de MM. Quant à l'**IGF-1**, il contribue à la prolifération des cellules myélomateuses grâce à ses propriétés anti-apoptotiques (25).

De nombreux autres couples récepteur/ligand (chemokine ou cytokine) sont impliqués dans les interactions entre les cellules myélomateuses et le stroma médullaire, participant non seulement au homing mais aussi à la prolifération du clone tumoral, ainsi qu'à la destruction osseuse.

Un modèle faisant intervenir les plus importantes d'entre elles (IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- α , MIP-1 α (*Macrophage inflammatory protein-1 α*), IL-3) a été proposé par Aggarwal *et al.* Les stimulations réciproques qu'elles médient, entre les cellules stromales médullaires et les cellules myélomateuses qui sont venues se nicher à leur contact, résultent en une augmentation importante de la croissance et de la survie du clone tumoral (24).

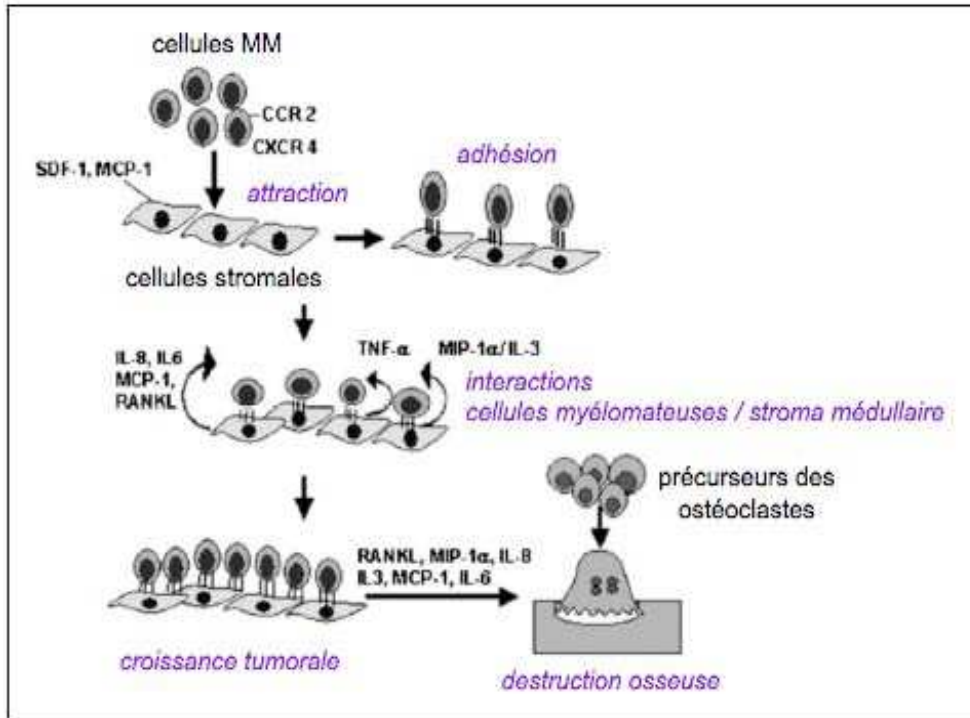


Figure 2 : Rôle des principales cytokines et chemokines dans la physiopathologie du myélome multiple (24).

MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*;

MIP-1 α, *macrophage inflammatory protein-1α*;

MM, *myeloma multiple*;

RANKL, *receptor activator for nuclear factor kappa b ligand* ;

SDF-1, *stromal cell-derived factor-1*;

TNF-α, *tumor necrosis factor-α*;

1.3.2. Angiogénèse:

L'angiogénèse supporte la croissance des cellules tumorales en délivrant l'oxygène et les nutriments. La survie et la prolifération des cellules malignes nécessitent en effet une vascularisation importante.

Les cellules myélomateuses synthétisent du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), facteur de croissance qui stimule l'angiogénèse locale et dont les récepteurs sont exprimés par les cellules stromales médullaires et les cellules myéloïdes et monocytaires. Les cellules stromales répondent au VEGF par une forte augmentation de la synthèse d'IL-6, et en retour l'IL-6 induit une augmentation de la synthèse du VEGF par les cellules myélomateuses. Ces stimulations réciproques de la synthèse de VEGF et d'IL-6 sont responsables d'une angiogénèse accrue et d'une stimulation de la croissance tumorale(25).

Les interactions entre plasmocytes tumoraux et cellules stromales médullaires, médiées par des cytokines, chemokines et facteurs de croissance qui coopèrent de manière additive et/ou synergique, sont à la base des mécanismes grâce auxquels le clone tumoral prolifère localement, survit, résiste aux effets des traitements, recrute de nouveaux vaisseaux sanguins et perturbe le processus de remodelage osseux pour causer des lésions lytiques.

1.4 Mécanismes de l'ostéopathie associée au myélome:

Les lésions osseuses sont une des principales manifestations cliniques du MM. L'os est un tissu en renouvellement constant. A l'état normal, le remodelage osseux résulte d'un équilibre entre les ostéoclastes (OC), responsables de la résorption osseuse et les ostéoblastes (OB) qui reconstituent la matrice osseuse. Ces lésions osseuses dans le MM sont dues à un déséquilibre de la balance ostéoclastes/ostéoblastes qui provoque une lyse osseuse. Les cellules de MM entraînent une augmentation de la formation et de l'activité des ostéoclastes et une inhibition et une diminution du nombre des ostéoblastes.

1.4.1. Augmentation de l'activité ostéoclastique:

L'activité ostéoclastique est augmentée de façon marquée dans le MM, sous l'effet de diverses cytokines et chemokines produites par les cellules myélomateuses, ou par les cellules stromales stimulées par les cellules myélomateuses. Plusieurs molécules ont été identifiées, dont RANK ligand (RANKL, *receptor activator for nuclear factor kappa b ligand*), l'ostéoprotégérine, MIP-1 α , l'IL-6 et l'IL-3, ainsi que MCP-1, IL-8 et SDF-1 (24;29).

En retour, certaines molécules produites directement ou indirectement par les ostéoclastes sont essentielles pour la croissance et la survie des cellules myélomateuses (IL-6 par exemple). Cela crée un « cercle vicieux » dans lequel le processus de résorption osseuse relargue des facteurs de croissance qui augmentent la masse tumorale qui, en retour, exacerbe le processus ostéolytique(29).

1.4.2. Diminution de l'activité ostéoblastique:

En plus de l'augmentation de l'activité ostéoclastique, l'activité ostéoblastique est fortement diminuée dans le MM, sous l'influence de divers inhibiteurs de la différenciation des ostéoblastes comme l'IL-3 et l'IL-7, ainsi que Dickkopf (DKK-1), produit par les plasmocytes tumoraux, inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui joue un rôle important dans l'ostéogénèse(25 ;29).

2. Les conséquences cliniques de l'expansion clonale myélomateuse:

Les éléments cliniques qui caractérisent le MM peuvent être présents dès le diagnostic, ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie. Ils comprennent des symptômes généraux, non spécifiques mais habituels et précoces, tels qu'une altération de l'état général et des symptômes plus spécifiques, notamment osseux et rénaux.

2.1 Atteinte osseuse :

La symptomatologie du MM est dominée par les signes osseux. L'infiltration plasmocytaire s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes.

Les lésions d'ostéolyse forment des foyers à différents endroits, particulièrement aux sites de l'hématopoïèse. Elles constituent des zones de fragilité qui peuvent aboutir à des fractures et des tassements vertébraux, parfois compliqués de compression médullaire.

Ces lésions, sont présentes dans près de 70% des cas au diagnostic, et 80% des cas dans les MM évolués (30;31).

La radiologie standard est la technique de référence pour l'exploration de l'atteinte osseuse associée au MM (7). Le bilan radiologique comprend des clichés du crâne, du rachis complet, du bassin, du thorax et des grils costaux, sans oublier les os longs (humérus et fémurs).

D'autres techniques d'imagerie se sont montrées plus ou moins adaptées pour évaluer l'ostéopathie dans un contexte de MM : Le TDM (tomodensitométrie) ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) peuvent être nécessaires pour définir des lésions osseuses en cas de douleurs sans signes radiologiques patents (7).

2.2 Atteinte rénale :

Elle est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic ; 12 à 20% ont une insuffisance rénale aigüe et 10% d'entre eux deviennent dialyse dépendants (32). La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse. Elle est caractérisée par la précipitation de cylindres, formés de chaînes légères d'immunoglobulines, dans les tubules distaux.

D'autres facteurs sont susceptibles de concourir à l'atteinte rénale associée au MM, tels qu'une amylose, des dépôts d'Ig monoclonale, la surcharge calcique, une cryoglobulinémie, ou encore l'hyperviscosité (30).

2.3 Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique majeure dans le myélome reste l'atteinte médullaire centrale, le plus souvent par compression liée à une fracture vertébrale mais aussi à une épidurite tumorale ou un plasmocytome. La symptomatologie d'apparition brutale se manifeste par un syndrome rachidien, un syndrome lésionnel avec radiculalgie et d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et troubles sphinctériens). L'IRM médullaire constitue l'examen de choix pour confirmer le diagnostic, établir l'étiologie et aider à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible (33).

2.4 Syndrome infectieux :

Il est présent au diagnostic chez environ 10 % des patients(34). Le MM n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile. Toute fièvre témoigne a priori d'un état infectieux, dont le traitement est urgent. Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en lien avec une hypogammaglobulinémie, parfois profonde (< 3 g/L), dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulés, tels que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*(34).

Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et urinaires ; ces infections pouvant être septicémiques.

Les infections demeurent la première cause de décès chez les patients atteints de myélome.

2.5 Syndrome anémique

Le syndrome anémique, associant asthénie, pâleur, tachycardie, dyspnée d'effort, est un motif de découverte fréquent. Il s'agit d'une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative.

Les causes en sont multiples, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale(35). L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas-ligand et *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes. Il existe aussi, à moindre degré, des thrombopénies et des neutropénies.

2.6 Syndrome d'hyperviscosité :

Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le myélome. Il s'observe lorsque le taux du composant monoclonal sérique est très élevé. Ses signes cliniques sont neurologiques (troubles visuels ou auditifs, céphalées, vertiges, convulsions, coma) et hémorragiques (hémorragies au fond d'œil, épistaxis). Le diagnostic est confirmé par la réalisation en urgence d'un fond d'œil.

3. Diagnostic biologique :

La prise en charge du MM comprend diverses analyses biologiques, indispensables au diagnostic, à l'évaluation du pronostic et à la décision thérapeutique (recherche des facteurs de gravité et de co-morbidités associées), et au suivi de la pathologie, notamment l'évaluation de la réponse au traitement.

3.1. Exploration de l'Ig monoclonale :

Le MM est caractérisé par la présence d'une Ig monoclonale dans le sérum et/ou les urines, Sauf s'il est non sécrétant (dans de très rares cas, aucune synthèse et/ou sécrétion d'Ig n'a lieu).

Une immunoglobuline monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération incontrôlée d'un clone unique de plasmocytes, constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe. Le diagnostic biologique d'une immunoglobuline monoclonale repose sur la réalisation d'une analyse conjointe du sérum et des urines qui vise à affirmer son homogénéité de charge et d'isotypie.

3.1.1. Analyse du sérum

L'étude des protéines sériques fournit des informations non seulement sur le composant monoclonal (M) mais aussi sur la production des Ig polyclonales physiologiques, fréquemment altérée dans le MM, ainsi que sur l'albuminémie, qui peut être diminuée (36).

a. Électrophorèse des protéines sériques

La recherche d'une Ig monoclonale nécessite une analyse des protéines sériques par électrophorèse (EPS, électrophorèse des protéines sériques). Le principe de l'électrophorèse des protéines est connu depuis les premiers travaux de Tiselius dans les années 1930. Il met en jeu le déplacement des protéines ionisées lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique dans des conditions définies de force ionique, de pH, de durée et d'intensité du courant électrique appliqué. L'électrophorèse des protéines a été adaptée pour la biologie clinique dans les années 1940 (37).

Deux méthodes sont en usage, l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire. L'électrophorèse capillaire est considérée comme très performante (en particulier sur le plan de la résolution), rapide et reproductible, offrant en outre l'avantage d'une automatisation complète de l'analyse (38).

Différentes fractions protéiques sont identifiées selon leur vitesse de migration électrophorétique : albumine, puis α 1-globulines, α 2-globulines, β 1-globulines, β 2-globulines et enfin γ –globulines.

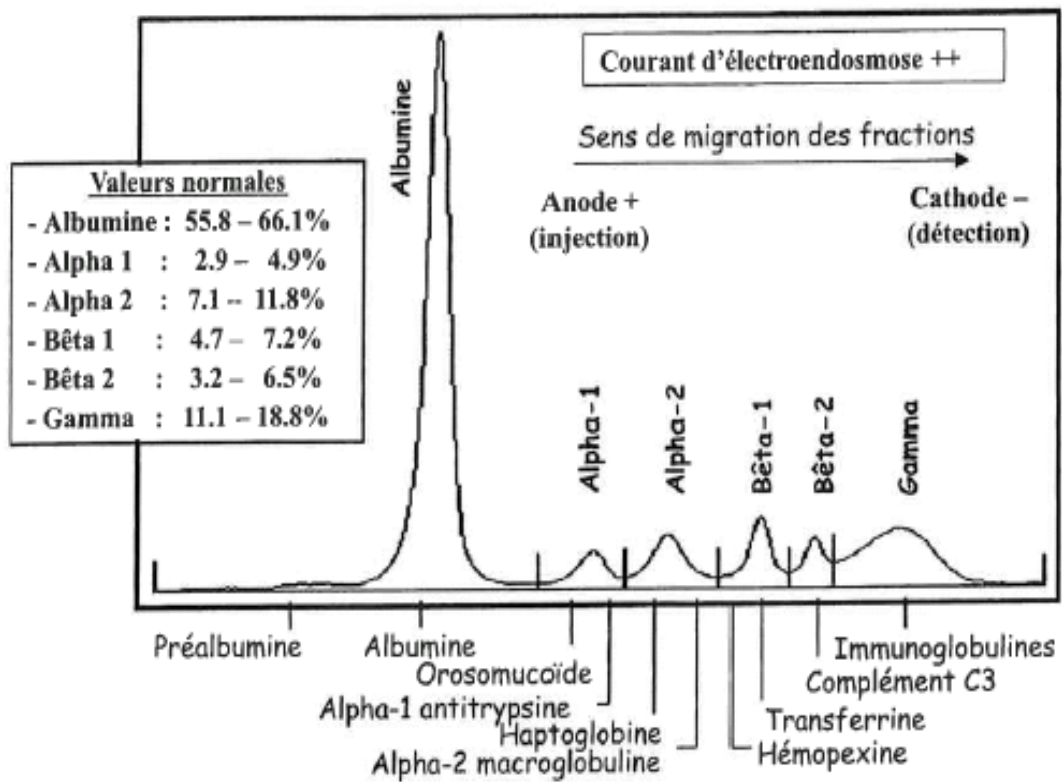


Figure 3: Valeurs normales en pourcentages et identification des fractions protéiques en électrophorèse capillaire(37).

En effet, les immunoglobulines monoclonales possèdent une charge identique, leur mobilité électrophorétique est donc homogène. Sur le densitogramme d'un gel ou sur un tracé capillaire elles apparaissent alors sous forme d'un pic étroit (généralement dans la zone des gammaglobulines), ce qui les différencie des immunoglobulines polyclonales, qui se répartissent selon une distribution gaussienne dans toute la zone des gammaglobulines. Ce pic étroit peut également se trouver dans la zone des bêta-globulines ou même des alpha-globulines. C'est pourquoi une observation attentive de toutes les zones est recommandée, pour que des vrais pics liés à la présence d'une immunoglobuline monoclonale soient identifiés.

Cependant lorsque l'immunoglobuline monoclonale est de faible intensité, le pic étroit se trouve dans une zone inhabituelle, ou se distingue difficilement de son environnement immédiat (par exemple, une IgA monoclonale migrant avec la transferrine dans la zone bêta-1). Une déformation ou une augmentation isolée d'une fraction peut alors alerter le biologiste de la présence potentielle d'une protéine monoclonale

L'électrophorèse des protéines sériques permet de plus la quantification de l'immunoglobuline monoclonale. Cette quantification est très importante pour le diagnostic et le suivi du patient ; elle est reprise dans les critères de diagnostic du myélome multiple de l'International Myeloma Working Group (IMWG) (39).

b. Caractérisation du composé monoclonal sérique par immunofixation :

Une immunofixation (IF) est réalisée devant toute anomalie de l'électrophorèse (pic monoclonal, hypogammaglobulinémie).

L'immunofixation des protéines sériques permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée lors de l'électrophorèse des protéines sériques et de typer l'immunoglobuline monoclonale. Elle permet parfois d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale non détectée par l'électrophorèse, soit de concentration trop faible, soit masquée car migrant dans la zone des β -globulines voire des α -globulines(40).

L'immunofixation sur gel d'agarose consiste à séparer les protéines du sérum selon leur mobilité électrophorétique, puis de les mettre en contact avec des antisérums monospécifiques permettant la précipitation des immunoglobulines recherchées.

La présence d'une Ig monoclonale sera confirmée par une bande étroite révélée à l'aide d'un des 3 antisérums anti-chaînes lourdes (anti $-\gamma$, $-\alpha$ ou $-\mu$), et par la même bande révélée par un des deux antisérums anti-chaînes légères (anti- κ ou anti- λ). La bande de la chaîne lourde et celle de la chaîne légère doivent être situées au même niveau de migration.

En cas de bande révélée uniquement par un des antisérums anti-chaîne légère (anti $-\kappa$ ou $-\lambda$), il y a lieu de suspecter soit:

- une chaîne légère libre monoclonale (cas le plus fréquent)
- soit une chaîne légère liée à une IgD ou une IgE monoclonale (les cas de IgD ou IgE représentent environ 2% de tous les myélomes multiples).

Dans ce cas, une immunofixation complémentaire doit être effectuée à l'aide des antisérums spécifiques (anti-IgD, anti-IgE, anti- κ libres et λ libres) avant de poser un diagnostic définitif. Si une bande est révélée uniquement par un des antisérums anti-chaîne lourde, et la réaction avec les antisérums dirigés contre les chaînes légères est négative, on peut suspecter une maladie des chaînes lourdes.

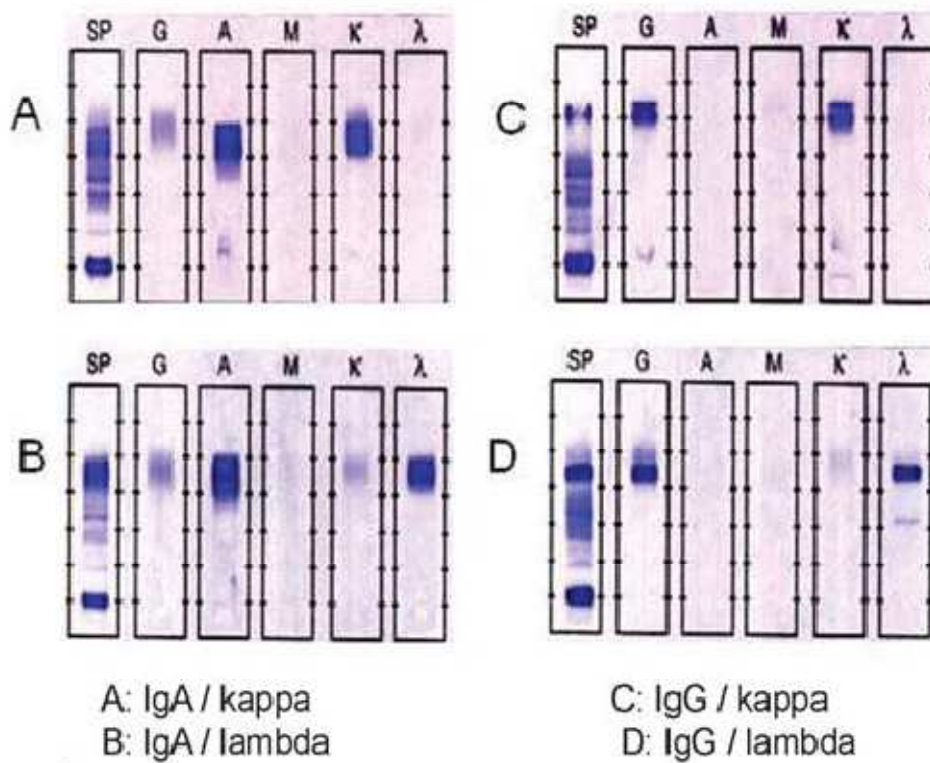


Figure 4 : L'immunofixation sérique sur gel d'agarose des patients atteints de myélome multiple(41)

Le gel est composé de six pistes différentes. La première piste sert de (sérum témoin) (SP). Les cinq autres pistes permettent de caractériser la ou les bande(s) monoclonale(s) grâce à des anticorps spécifiques anti-chaînes lourdes (γ , α , μ) et anti-chaînes légères kappa (κ) et lambda (λ).

c. Dosage pondéral des Ig dans le sérum :

Le dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) par néphélométrie permet de quantifier la diminution des immunoglobulines polyclonales dites « normales ». Le taux d'Ig physiologiques renseigne sur les risques infectieux encourus par le patient.

En revanche, en raison de l'imprécision de la méthode néphelométrique, il est recommandé de contrôler l'évolution du taux de l'immunoglobuline monoclonale par la mesure du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques (36).

Le dosage des Ig apporte surtout une information pronostique, puisque son taux est pris en compte dans la définition des stades de Durie et Salmon.

3.1.2. Analyse des urines :

Un recueil des urines de 24 heures est nécessaire pour la détermination de la quantité totale de protéine excrétée par jour. Une protéinurie significative, souvent supérieure à 1 gramme par 24 heures, peut évoquer l'existence d'un passage de chaînes légères libres (CLL) monoclonales dans les urines que l'on nomme protéinurie de Bence Jones (PBJ). Cependant, la protéinurie seule n'a pas de signification. Elle doit être complétée par une analyse qualitative des protéines urinaires par électrophorèse (EPU, électrophorèse des protéines urinaires), après concentration d'un échantillon des urines de 24 heures.

Dans le diagnostic de MM à chaînes légères, la recherche de PBJ par électrophorèse est capitale car, comme nous l'avons mentionné, le pic est souvent absent sur le tracé électrophorétique des protéines sériques (42 ; 43).

La présence d'un pic étroit dans la zone gamma, beta, voire alpha2 sur le profil électrophorétique urinaire doit être suivie d'une immunofixation.

L'immunofixation des protéines urinaires permet la détection des chaînes légères libres monoclonales kappa ou lambda associée ou non à un passage de l'Ig entière, et permettent également de caractériser le type d'atteinte rénale, en utilisant les antisérums suivants:

- Un antisérum « trivalent » qui met en évidence les 3 chaînes lourdes IgG, IgA, et IgM
- Un antisérum « anti-kappa totales », qui révèle à la fois les chaînes légères kappa liées et libres
- Un antisérum « anti-lambda totales », pour les chaînes légères lambda liées et libres
- Un antisérum « anti-kappa libres », qui détecte uniquement les chaînes légères libres kappa
- Un antisérum « anti-lambda libres », qui détecte uniquement les chaînes légères libres lambda

Notons que la plupart des bandelettes urinaires utilisées pour la recherche de protéinurie ne mettent en évidence que de l'albumine et ne détectent pas les chaînes légères d'Ig.

3.1.3. Le dosage des chaînes légères libres sériques kappa et lambda

Depuis 2001, une méthode immunologique automatisée (Freelite™) de dosage des chaînes légères libres kappa et lambda est disponible (44), cette technique permet une quantification très sensible des CLL (quelques mg □ l) bien supérieure à celle des techniques d'électrophorèse ou d'immunofixation (45).

a. Principe:

Lors de la synthèse d'une immunoglobuline (Ig) normale par un plasmocyte, les CLL sont produites en excès, de l'ordre de 40% de plus par rapport à la chaîne lourde, permettant ainsi une conformation correcte de l'Ig complète. Le rein est responsable de l'élimination sérique de ces CLL par un mécanisme de filtration glomérulaire d'autant plus rapide que le poids moléculaire (PM) de la protéine est faible. Ceci explique la différence de clairance entre les CLL κ et λ : en effet les monomères de CLL κ (PM = 25 kDa) sont éliminés rapidement du sang, en deux à quatre heures, alors que les CLL λ qui sont le plus souvent sous forme de dimères (PM = 50 kDa) voire de multimères le sont en trois à six heures. Les CLL sont

ensuite réabsorbées et catabolisées au niveau du tubule proximal; une faible partie est excrétée dans les urines(46).

Lors d'un processus tumoral, les concentrations sériques de CLL monoclonales augmentent parallèlement à son développement alors que des CLL n'apparaissent dans les urines que lorsque la capacité de réabsorption tubulaire est dépassée. Les quantités de CLL retrouvées dans les urines sont plus dépendantes de la fonction rénale que de la synthèse tumorale, même lorsque la production est considérablement accrue(47).

La technique Freelite™ (The Binding Site©, F38522 Saint-Egrève) permet le dosage des CLL dans le sérum ou les urines, par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Elle est adaptable sur différents automates de laboratoire. Elle utilise des anticorps polyclonaux monospécifiques des CLL kappa ou lambda adsorbés sur des particules de latex. Des CLL kappa ou lambda purifiées à partir d'urine de patients présentant une PBJ ont été utilisées pour immuniser des moutons, et les immunosérums obtenus ont été purifiés par affinité et leur spécificité contrôlée. L'objectif est d'obtenir un antisérum spécifique d'épitopes uniquement accessibles sur les chaînes légères libres et masqués sur celles liées aux chaînes lourdes dans l'immunoglobuline intacte(46). La sensibilité de cette technique est estimée à 0,5 mg/l.

Les CLL kappa et les CLL lambda sont quantifiées séparément, et le calcul du rapport kappa/lambda (RKL) permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale des CLL et une production monoclonale de l'une des CLL. En cas d'augmentation polyclonale, les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le rapport κ/λ reste dans les limites normales. En revanche, un rapport κ/λ supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un rapport κ/λ inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale(48).

Les valeurs normales sériques ont été définies par l'équipe de Katzmann (45) chez 127 donneurs de sang âgés de 21 à 62 ans et 165 individus sains plus âgés (51 à 90 ans). Les

intervalles de normalité sont, pour les concentrations sériques des CLL **kappa** de 3,3 à 19,4 mg/l, des CLL **lambda** de 5,7 à 26,3 mg/l et pour le **rapport κ/λ** de 0,26 à 1,65.

Par ailleurs, des rapports κ / λ pouvant s'élever jusqu'à 3.1 ont également été reportés chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Une plage de valeurs normales du rapport κ / λ de 0.37 à 3.1 sont proposées pour des patients souffrant d'une insuffisance rénale (49).

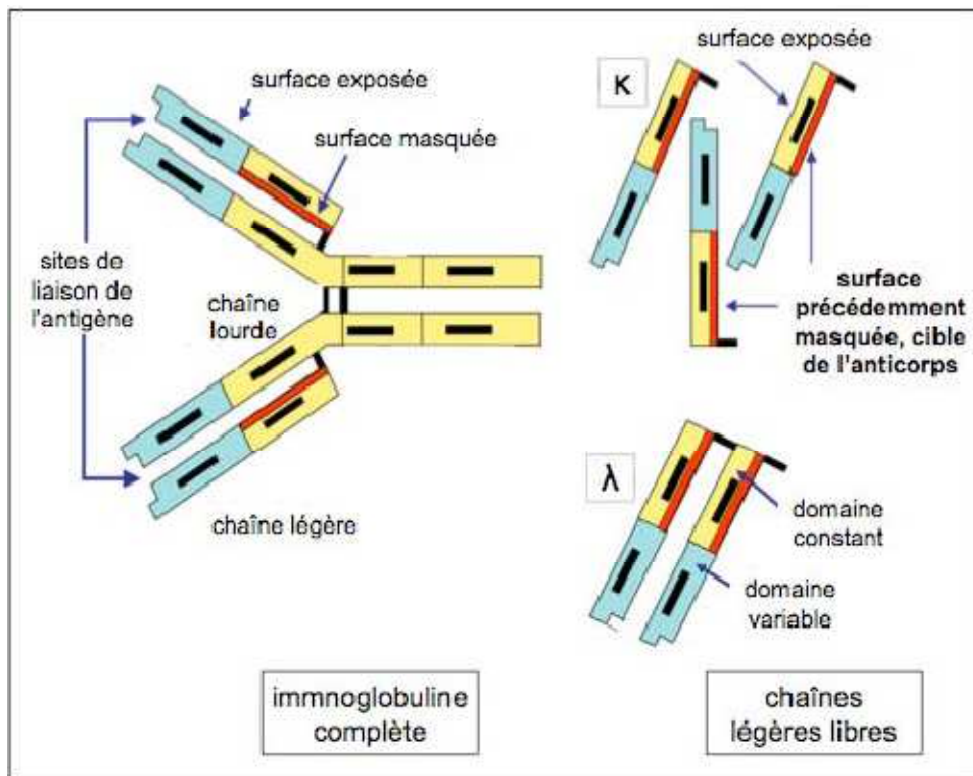


Figure5 : principe du dosage des chaînes légères libres sériques (50).

b. Intérêt du dosage des CLL dans la prise en charge du myélome multiple

✓ Pour le diagnostic

Le dosage des CLL sériques peut aider au diagnostic. Un rapport κ / λ anormal peut suggérer une monoclonalité alors invisible sur l'immunofixation des protéines sériques et urinaires.

Les premières études rétrospectives ont montré que le RKL était anormal chez environ 70% des myélomes non sécrétant, 100% des myélomes à chaînes légères et 96% des myélomes à immunoglobuline intacte. Il est important de l'établir à T0 (au diagnostic), pour avoir une valeur de base permettant le suivi évolutif de la maladie.

✓ Pour l'évaluation du pronostic

Plusieurs études ont démontré l'impact pronostique du taux de CLL au diagnostic. Une étude publiée en 2008 (51) sur une cohorte de 790 patients atteints de myélome (dont 77% de myélome à immunoglobuline intacte, 21,5% de myélome à chaînes légères et 1,5% de myélome non sécrétant). Le RKL était anormal chez 95% des patients. La survie des patients ayant un RKL inférieur à 0,03 ou supérieur à 32 (479 patients – 60,6 %) était diminuée (médiane 30 mois) par rapport à celle des patients dont le RKL était compris entre 0,03 et 32 (39 mois). Le RKL est indépendant des facteurs de risque du score de l'ISS (International Staging System) fondé sur l'albumine et la bêta-microglobuline ($\beta 2M$). Il a été proposé, pour améliorer la sensibilité pronostique, d'utiliser un score prenant en compte l'albumine (< 35 g/L), la $\beta 2M$ ($> 3,5$ mg/L) et le RKL $< 0,03$ ou RKL > 32 . L'utilisation de ce score avec 3 paramètres permet d'estimer la médiane de survie(52).

✓ Pour le suivi évolutif

L'intérêt potentiel du dosage des CLL dans le suivi des patients atteints de myélome provient de leur demi-vie courte (quelques heures) comparée à la demi-vie prolongée des immunoglobulines complètes (six jours pour les IgA et 20 à 25 jours pour les IgG).

L'évaluation de la réponse au traitement par le RKL est difficile, car:

- les chimiothérapies mises en route peuvent induire une immunosuppression s'accompagnant d'une diminution des CLL polyclonales. Ainsi, chez un patient ayant un myélome à IgG kappa, le RKL peut augmenter alors que le taux de CLL kappa diminue (par exemple : RKL = 800/2 au diagnostic et 400/0,5 après deux cures de chimiothérapie) ;
- le taux de la CLL monoclonale est influencé par la fonction rénale et augmente en cas d'insuffisance rénale ;
- l'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation du taux de l'ensemble des CLL (monoclonale ou non). Le calcul de la différence entre le taux de la CLL monoclonale et celui de la CLL non monoclonale (dCLL) permet de s'affranchir des variations du taux de CLL liées à la fonction rénale.

Un taux minimum de 50 mg/l de CLL associé à un RKL anormal est recommandé pour permettre une évaluation de la réponse. En dessous de cette valeur, l'évaluation des variations du taux de CLL au cours du suivi paraît difficile.

Le taux sérique de CLL et la protéinurie des 24 heures sont faiblement corrélés (53). Ce manque de corrélation est expliqué par le métabolisme des CLL :

- l'excrétion urinaire des CLL est dépendante de la fonction rénale alors que le RKL ou la dCLL sont peu affectés par les modifications de la fonction rénale ;
- compte tenu de la réabsorption tubulaire proximale importante des CLL, la recherche de protéinurie peut être négative alors que le dosage sérique reste anormal.

Malgré son manque de corrélation avec la protéinurie, ces arguments plaident en faveur de l'utilisation du dosage des CLL pour le suivi des myélomes à chaînes légères d'autant plus que le recueil correct des urines sur 24 heures est souvent difficile à obtenir. L'étude de la

protéinurie des 24h reste nécessaire pour rechercher une atteinte glomérulaire pouvant compliquer l'évolution d'un myélome (54).

Dans quelques cas, le taux de CLL peut être le premier marqueur de rechute. En cas de suspicion de rechute, il est recommandé de prescrire un dosage des CLL si l'EP et l'IF sériques sont négatives, car il permet de dépister plus tôt l'apparition d'une anomalie ou d'une rechute en CLL exclusivement ce qui semble de plus en plus fréquent avec les nouveaux agents thérapeutiques (55).

c. Limites techniques du dosage des CLL

De nombreuses équipes reportent des problèmes analytiques (48 ; 56 ; 57), certains guidelines internationaux mettent en garde les utilisateurs sur les limites du test (50). Le rapport κ / λ ne peut être interprété qu'en consultant les résultats de l'électrophorèse et de l'immunofixation des protéines sériques et urinaires, seuls tests conçus pour confirmer la monoclonalité d'une immunoglobuline.

Parmi ces problèmes analytiques, on peut citer :

- Des coefficients de variations de 8 à 45% pour le dosage des CLL et de 17 à 32% pour le rapport K/L, en cas d'utilisation de plusieurs lots de réactifs différents, qui influent sur la fiabilité du ratio κ / λ . Un résultat doublé ou réduit de moitié peut être observé, en l'absence de toute évolution de la maladie(57).
- La formation de polymères de CLL, ou l'apparition de complexes de CLL avec l'alpha1-antitrypsine qui peuvent être à l'origine d'une surestimation des dosages.
- Un manque de linéarité dans les dilutions en série et des effets de zone possibles. Ce problème aléatoire doit amener à retester l'échantillon dilué si le résultat ne semble pas être corrélé à la clinique, dans la mesure où le dossier clinique du patient est disponible.
- Certaines CLL monoclonales sont indétectables au dosage mais nettement visibles avec l'immunofixation.

Compte tenu de ces limites, l'interprétation du dosage doit toujours se faire en lien avec la clinique et les autres marqueurs biologiques.

d. Nouveau test biologique (Test Hevylite™ – The Binding Site®) (58):

Les immunoglobulines intactes ont des épitopes uniques dans la région de jonction entre les régions constantes des chaînes lourdes et légères. Ces épitopes sont la cible d'un nouveau test mis au point par la société The Binding Site et nommé Hevylite™. Ce test permet la mesure de chacune des classes d'immunoglobulines en tenant compte de la CLL : IgG kappa, IgG lambda, IgA kappa, IgA lambda, IgM kappa, IgM lambda. Les immunoglobulines sont mesurées par paires kappa/lambda ce qui permet d'obtenir un RKL de la même manière que pour le dosage des CLL.

Des études préliminaires ont été menées chez des patients ayant des myélomes à IgG ou IgA. Les résultats indiquent que le test Hevylite™ est :

- plus sensible que l'EPS et plus précis pour la quantification de la protéine monoclonale ;
- au moins aussi sensible que l'IF sérique et a l'avantage d'être quantitatif ;
- plus sensible que l'EPS et l'IF sérique pour l'évaluation de la maladie résiduelle ;
- il permet de s'affranchir des variations du métabolisme des IgG et des variations liées aux modifications de l'hématocrite et du volume plasmatique.

Des études sont en cours et devraient permettre de préciser l'intérêt de ce nouveau test dans la prise en charge des patients atteints de myélome.

3.2. Autres paramètres biochimiques :

3.2.1. Créatininémie :

L'atteinte de la fonction rénale dans le MM est évaluée par l'augmentation créatininémie. Celle-ci est supérieure à 175 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/L) dans au moins 20% des cas au diagnostic, et deux fois plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie (30;31;36).

3.2.2. Paramètres métaboliques :

Des perturbations du métabolisme phosphocalcique reflètent l'ostéolyse induite par la tumeur myélomateuse. On peut ainsi observer une hypercalcémie (calcémie supérieure à 110 mg/L soit 2,75 mmol/L) dans 10% à 30% des cas (30;31;36). Moins fréquemment le MM peut s'accompagner d'une hyperuricémie.

3.2.3. Vitesse de sédimentation globulaire :

La vitesse de sédimentation (VS) est accélérée dans la majorité des cas de MM, supérieure à 20 mm à la première heure et souvent supérieure à 100 mm (30). Notons que si ce paramètre est normal dans un contexte de MM (10% des cas), il faut penser à un MM à chaînes légères ou à un MM non sécrétant. En effet, l'accélération de la VS reflète un déséquilibre protidique (hyperprotidémie) (36).

Il s'agit d'un examen non spécifique, modifié en présence d'un syndrome inflammatoire ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale importante, et influencé par l'anémie.

3.2.4. Protéine C réactive :

La protéine C réactive (CRP, *C reactive protein*) est un marqueur de l'activité du MM. En effet, au cours de cette hémopathie, l'IL-6 est produite en grande quantité par le micro-environnement tumoral (cellules stromales) et par les plasmocytes eux-mêmes, constituant le facteur de croissance essentiel de la prolifération des cellules myélomateuses. Or, l'IL-6 stimule également la synthèse hépatique de la CRP.

La CRP est ainsi fréquemment augmentée dans le MM (36). Cependant, ce n'est pas un marqueur spécifique de l'activité de la maladie myélomateuse, car cette protéine de la phase aiguë de l'inflammation peut être augmentée par de nombreux autres facteurs.

3.2.5. β2-microglobuline sérique et lactate deshydrogénases

La β2-microglobuline (β2M) sérique est un paramètre biologique capital dans le MM. C'est un marqueur de la prolifération lymphoplasmocytaire. Il reflète l'importance de la masse tumorale. Néanmoins, son élévation doit toujours être interprétée en fonction de l'état de la fonction rénale.

L'augmentation du taux de LDH (lactate deshydrogénases) signe le caractère prolifératif de la pathologie tumorale. Les LDH sont augmentées chez 15% à 20% des patients atteints de MM (36).

3.3. Hémogramme :

La prolifération plasmocytaire médullaire retentit sur l'hémogramme à travers divers paramètres.

Une **anémie** (hémoglobine inférieure à 12 g/dL) est présente dans près de 70% des cas au diagnostic (30;31), et chez quasiment tous les patients dans les formes évoluées. Elle est généralement modérée en intensité (autour de 10 g/dL) mais peut être importante (hémoglobine inférieure à 8 g/dL, dans plus ou moins 10% des cas selon les études) (30;36). Elle est normochrome normocytaire, parfois macrocytaire, arégénérative.

La physiopathologie de l'anémie associe un syndrome inflammatoire, une inhibition de l'érythropoïèse (Sous l'action du TNF et de l'IL-1), l'insuffisance rénale (déficit en érythropoïétine), et l'insuffisance de production de la lignée érythrocytaire, du fait de l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux. Les anémies d'origine carencielle ou hémolytique sont rares au diagnostic. Notons aussi qu'une hémodilution, conséquence des fortes protidémies observées dans le MM, peut majorer l'anémie.

Plus rarement, l'altération de l'hématopoïèse due à l'envahissement médullaire est responsable d'autres cytopénies, surtout dans les MM en fin d'évolution. Une **thrombopénie**

inférieure à 100 G/L est observée dans 5% des cas au diagnostic (30), et plus fréquemment dans les formes évoluées de la maladie. L'apparition d'une thrombopénie reflète généralement un degré important d'infiltration médullaire. Une **neutropénie** est également possible, mais rare, dans les stades tardifs de la pathologie. Le nombre de lymphocytes est normal ou parfois diminué.

Le passage de cellules myélomateuses dans la circulation sanguine est rare. Quelques plasmocytes (1 à 3%) sont trouvés sur le frottis sanguin chez 15% des patients (36). Néanmoins, dans 2% des MM au diagnostic, les plasmocytes représentent plus de 20% des cellules du sang circulant, définissant une leucémie à plasmocytes.

Enfin, notons que l'observation du frottis sanguin montre une **rouleau-formation des hématies**, qui s'empilent comme des assiettes. Ce phénomène est dû à l'hypergammaglobulinémie et est lié à l'accélération de la VS. Il est observé chez plus de 60% des patients atteints de MM (30 ; 36).

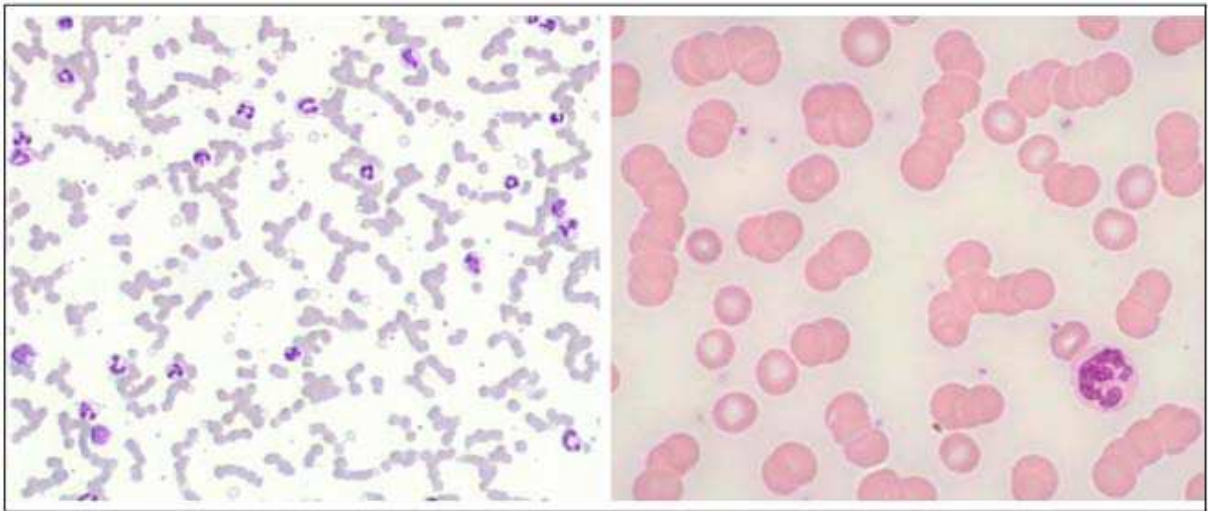


Figure 6 : Frottis sanguins colorés au MGG : rouleau-formation des hématies (36).

3.4. Myélogramme :

Le MM est une pathologie avant tout médullaire. Le myélogramme tient donc logiquement une place prépondérante dans l'exploration biologique de cette hémopathie.

L'échantillon de moelle est prélevé par aspiration, généralement au niveau sternal ou iliaque, étalé sur lame, coloré au MGG et observé au microscope.

Dans le MM, la moelle est généralement de richesse normale, parfois augmentée si l'envahissement plasmocytaire est massif, et quelquefois un peu diminuée.

3.4.1 Plasmocytose médullaire :

Dans la moelle osseuse normale, les plasmocytes représentent moins de 0,5% des éléments nucléés. Ce contingent est augmenté dans le MM, dans la plupart des cas supérieur à 10%, et pouvant atteindre 90% voir plus (30 ; 31). Notons que la plasmocytose médullaire peut également être augmentée dans d'autres situations, comme lors d'infections chroniques ou de maladies auto-immunes.

L'infiltration plasmocytaire médullaire dans le MM n'est pas forcément homogène. Les plasmocytes tumoraux s'agrègent pour former des colonies. Le pourcentage de plasmocytes peut donc varier de façon significative selon le site d'aspiration, et parfois même la moelle paraît normale. Il peut alors être nécessaire de refaire la ponction de moelle dans un autre territoire, ou de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (BOM). Malgré cela, le myélogramme reste la méthode de référence pour la quantification de l'infiltrat plasmocytaire médullaire (36).

3.4.2 Autres lignées cellulaires :

Les autres lignées cellulaires peuvent être diminuées en fonction de l'importance de l'envahissement plasmocytaire.

De discrets signes de dysgranulopoïèse sont possibles. Une dysérythropoïèse peut également être observée (cytoplasmes lacunaires, quelques mégalo blasts), d'étiologie mixte, inflammatoire et par carence en folates. Un syndrome myélodysplasique vrai peut être associé à un MM au diagnostic (1 à 2% des cas) ou en fin d'évolution de la pathologie.

3.4.3 Morphologie plasmocytaire :

La morphologie des plasmocytes myélomateux est très variable. De nombreuses anomalies peuvent être observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic.

Le plasmocyte tumoral est relativement volumineux (15-20 μm) de forme ronde ou ovalaire et contient un noyau d'environ 5 à 7 μm de diamètre. Parfois, le plasmocyte myélomateux est très volumineux et contient 2 ou 3 noyaux. Le noyau est rond excentré et contient 1 ou parfois 2 nucléoles. **La chromatine** n'est pas aussi grossière que dans le plasmocyte normal et n'a pas la configuration en rayon de roue du plasmocyte. Le cytoplasme est basophile et bleu vif ou plus clair.

D'un malade à l'autre et même chez un même malade il existe une importante variabilité de la morphologie des plasmocytes tumoraux pouvant aller d'un aspect anaplasique très immature à un aspect proche de plasmocytes normaux.

L'asynchronisme nucléo-cytoplasmique caractérisé par une immaturité nucléaire et nucléolaire contrastant avec une maturation cytoplasmique et un réticulum endoplasmique très développés serait le critère le plus fiable et le plus souvent retrouvé permettant la distinction entre un plasmocyte tumoral et un plasmocyte normal réactionnel.

La variété plasmoblastique, très peu différenciée (rapport nucléo-cytoplasmique élevé, chromatine fine, nucléole apparent) est rare et de mauvais pronostic; elle survient parfois d'emblée, mais représente souvent une transformation d'un myélome multiple connu en une variété plus agressive.

L'anisocytose (variabilité de taille) des plasmocytes au sein du prélèvement médullaire constitue un critère de malignité.

3.4.4 Immunophénotype plasmocytaire :

Actuellement, l'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) est d'un intérêt scientifiquement reconnu pour le diagnostic et le suivi de nombreuses hémopathies.

En revanche pour le MM, l'utilisation de la CMF est beaucoup moins courante, encore principalement restreinte aux études de recherche clinique.

Néanmoins, des travaux relativement récents ont montré d'une part la présence de marqueurs caractéristiques de la lignée plasmocytaire, permettant d'identifier ces cellules parmi les

autres cellules hématopoïétiques analysées, et d'autre part l'expression de marqueurs « aberrants » (antigènes normalement non exprimés par cette lignée et antigènes exprimés par cette lignée mais avec un niveau d'expression différent), permettant de différencier phénotypiquement les cellules plasmocytaires malignes de celles physiologiques. Il est ainsi possible d'identifier, caractériser et quantifier les cellules myélomateuses (59 ; 60 ; 61).

Les principales caractéristiques phénotypiques des cellules myélomateuses:

- Comme les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses sont positives pour les marqueurs caractéristiques de la lignée plasmocytaire, **CD38** et **CD138**.
- **CD56** est une molécule d'adhésion exprimée typiquement par les cellules NK. Elle est en effet exprimée à la surface des plasmocytes dans 60 à 70% des cas de MM (62) et sa surexpression caractérise la malignité. **CD56** est impliquée dans l'adhésion au microenvironnement médullaire et les contacts entre cellules myélomateuses et ostéoblastes.
- Au contraire des plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses ont une expression du marqueur pan-leucocytaire **CD45** globalement très faible ou négative. **CD45** représente un régulateur essentiel de la croissance et de la survie des cellules myélomateuses.
- Une minorité de patients atteints de MM (moins de 15%) conservent l'expression de marqueurs associés à la lignée B comme **CD19**, **CD20** ou **CD22**.
- Les cellules expriment aussi le **CD 65**, **CD 31**, **CD 54**, **ICAM** (intracellulaire adhésion molécule 1), **CD 124**, **CD 44**, **CD 40** et les immunoglobulines intra cytoplasmiques.

4. Critères diagnostiques:

Le diagnostic du MM repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'expression clinique est variable, allant de la forme indolente à la forme symptomatique agressive, ces formes se succédant souvent séquentiellement au cours de l'évolution. Les critères

biologiques associent une augmentation de la plasmocytose médullaire et la présence d'une Ig monoclonale sérique et/ou urinaire.

Le diagnostic du myélome multiple repose sur trois critères :

- la mise en évidence, à l'examen du myélogramme, d'une **plasmocytose médullaire** excessive, supérieure à 10% des cellules nucléées de la moelle osseuse.
- la présence d'une **Ig monoclonale sérique et/ou urinaire (protéine M)** objectivée par l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et/ou urinaires. Ce critère ne comprend pas de valeur seuil quantitative. Néanmoins, dans la plupart des cas, le taux de protéine M est supérieur à 30 g/L pour une IgG, 25 g/L pour une IgA, ou 1 g/24 heures pour les chaînes légères urinaires (PBJ).
- une (ou plusieurs) **atteinte(s) organique(s)** compatible(s) avec la présentation clinique d'un MM et ne pouvant pas être expliquée(s) autrement. Ces éléments sont couramment désignés sous l'acronyme « CRAB », à savoir (7):
 - une hyperCalcémie, supérieure à 2,75 mmol/L (soit 110 mg/L) ou supérieure à 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure normale,
 - une atteinte **Rénale**, avec une créatininémie supérieure à 175 µmol/L (soit 20 mg/L),
 - une **Anémie**, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL ou plus de 2 g/dL en-dessous de la limite inférieure normale,
 - des lésions osseuses (**Bone**), lésions lytiques ou ostéopénie sévère ou fractures pathologiques.

Ces critères diagnostiques permettent de distinguer les formes de MM symptomatiques des formes asymptomatiques dites indolentes (SMM, smoldering myeloma). Le MM indolent est ainsi défini par la présence de l'un ou des deux critères biologiques cités ci-dessus (plasmocytose médullaire supérieure à 10% et/ou protéine M supérieure à 30 g/L) et l'absence d'atteinte organique attribuable au processus de prolifération plasmocytaire (aucun des critères « CRAB »). Cet état peut rester stable pendant plusieurs années, mais l'évolution vers

un MM symptomatique est inéluctable (taux de transformation d'environ 10% chaque année) et justifie une surveillance étroite.

5. Critères pronostiques

Le MM est une maladie incurable dont la médiane de survie est de trois ans environ avec un intervalle estimé entre 6 mois et 10 ans (63 ; 64). Cette grande hétérogénéité s'explique par la présence de facteurs de mauvais pronostics chez les patients ayant la survie la plus courte. Parmi les facteurs pronostiques actuellement reconnus, certains ont été identifiés il y a plusieurs dizaines d'années, d'autres beaucoup plus récemment. L'identification de ces facteurs lors du diagnostic est un élément important permettant de reconnaître rapidement les patients dont l'évolution sera défavorable. Même si, à l'heure actuelle, aucun de ces facteurs pronostiques n'a d'impact sur le choix du traitement

En 1975, la classification de Durie et Salmon a été proposée. Cette classification est basée sur l'appréciation de la masse tumorale en fonction de différents paramètres et comporte trois stades. La classification de Durie et Salmon est toujours largement utilisée, mais n'a que peu de valeur pronostique.

Depuis 2005, de nombreuses études se basent sur l'International Staging System (ISS) qui utilise seulement les dosages de la β_2 microglobuline et de l'albumine, deux paramètres dont la mesure simple et reproductible permet de classer le myélome en trois stades selon la médiane de survie.

Plus récemment, l'étude cytogénétique des plasmocytes tumoraux, l'identification d'anomalies de nombre ou de structure a permis une nouvelle stratification du pronostic. La présence d'une hyperploïdie est plutôt favorable, alors que la délétion (17p), la translocation t(4 ;14) ou t(14 ;16) sont plutôt associées à un pronostic défavorable.

Tableau I: Classification de Durie et Salmon (65)

	<u>Stade I</u>	<u>Stade II</u>	<u>Stade III</u>
Masse tumorale	faible	intermédiaire	forte
Critères requis	tous	ni I ni III	au moins un
<u>Protéine M</u>			
Sérique	IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L		IgG > 70 g/L IgA > 50 g/L
Urinaire	PBJ < 4 g/24 h		PBJ > 12 g/24 h
<u>Hémoglobine</u>	> 10 g/dL		< 8,5 g/dL
<u>Calcémie</u>	< 3 mmol/L (120 mg/L)		> 3 mmol/L (120 mg/L)
<u>Lésions osseuses</u>	≤ 1		> 3
<u>Sous-classification</u>			
- A définit une fonction rénale préservée (créatinémie < 175 µmol/L soit 20 mg/L)			
- B définit une insuffisance rénale (créatinémie ≥ 175 µmol/L soit 20 mg/L)			

Ig: immunoglobuline ; PBJ: protéinurie de Bence Jones

Tableau II: classification pronostique ISS (*International Staging System*) (64)

<u>Stade</u>	I	II	III
<u>Critères</u>	β2M sérique < 3,5 mg/L et albuminémie > 35 g/L	ni I ni III	β2M sérique > 5,5 mg/L
<u>Durée de survie médiane</u>	62 mois	44 mois	29 mois

β2M: β2-microglobuline.

6. Les Variants du myélome multiple :

6.1. Myélome asymptomatique :

Le myélome asymptomatique (Myélome indolent ou Smoldering myeloma), généralement de découverte fortuite, peut rester stable pendant longtemps. 20% des myélomes sont asymptomatiques.

Les critères diagnostiques:

- 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)

Il correspond au **stade I de la classification de Durie et Salmon**. Ne nécessite **pas de traitement** mais une surveillance des paramètres qui ont permis le diagnostic : les examens cliniques, avec des consultations à la recherche d'éléments nouveaux, des examens biologiques sanguins et urinaires tous les 3-4 mois (hémogramme, créatinémie, calcémie, électrophorèse), et un bilan radiologique osseux une fois par an. En effet, le risque d'évolution vers un myélome multiple est plus important que lorsqu'il s'agit d'une simple gammopathie monoclonale.

6.2. myélome non sécrétant :

Les myélomes non sécrétant ou non excréant sont rares. Des signes cliniques et radiologiques évocateurs de myélome associés à une absence de pic monoclonal, une hypogammaglobulinémie et une VS normale font suspecter la rare possibilité d'un myélome non sécrétant. Dans 75 % des cas, le diagnostic peut être fait par l'analyse en immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires obtenus par ponction, car les plasmocytes malins produisent une immunoglobuline qu'ils ne peuvent excréter (66). L'absence d'immunoglobuline détectable par immunofixation explique la VS normale et le peu de complication rénale de cette forme particulière et rare de myélome. La médiane de

survie de ces patients est comparable à celle de ceux avec immunoglobuline intacte : la difficulté pour le suivi thérapeutique est justement l'absence d'indicateur de prolifération clonale (66). La seule surveillance possible par l'immunofluorescence médullaire directe est une contrainte lourde et difficilement envisageable de manière itérative.

6.3. Leucémie à plasmocytes

La leucémie à plasmocytes (LCP) ou plasma cell leukemia est une prolifération maligne des cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse et le sang périphérique, définie par une plasmocytose sanguine supérieure à 2 G/L ($2 \times 10^9/L$) ou un taux de plasmocytes supérieur à 20 % de la formule leucocytaire (31 ;67).

On distingue la leucémie à plasmocytes primitive qui se manifeste d'emblée sur un mode leucémique et la leucémie à plasmocytes secondaire compliquant un myélome multiple connu. La majorité des patients atteints de LCP ont un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires, cependant des cas de LCP non sécrétantes ont été rapportés. Au cours de la LCP les taux sériques de β 2-microglobuline, la calcémie, la créatinémie et le taux de LDH sont fréquemment augmentés. La survie globale est de 7 mois chez les patients atteints de LCP.

III. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée:

Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) également appelées par leur acronyme anglo-saxon MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) sont des affections asymptomatiques caractérisées par l'existence d'un pic d'immunoglobuline (Ig) monoclonale sérique inférieure à 30g/l en dehors de tout signe d'hémopathie lymphoïde.

Leur fréquence augmente avec l'âge, touchant 1% de la population de plus de 50 ans et 3% de la population de plus de 70 ans (68). Les GMSI sont plus rares sur le continent asiatique, et

comme pour le MM, deux fois plus fréquentes dans la race noire (69). La prévalence est plus importante chez l'homme (54% contre 46% pour les femmes) (68).

Le diagnostic des MGUS est un diagnostic d'exclusion, exclusion d'une lymphopathie maligne et exclusion d'autres maladies pouvant s'accompagner d'un pic monoclonal sérique (70).

Les GMSI ne sont pas pour autant des affections bénignes car le risque de progression vers un MM ou une autre lymphoprolifération maligne est de 1% par an (68). De ce fait, les GMSI sont considérées comme de véritables états préneoplasiques (71). Une surveillance régulière et prolongée est nécessaire.

Des études de cohorte ont identifié des facteurs prédictifs de l'évolution maligne des GMSI mais leur utilisation pour définir le risque individuel est difficile. L'utilisation de score combinant plusieurs facteurs prédictifs pourrait permettre à l'avenir d'améliorer la classification des patients (72).

1 Physiopathologie :

1.1 Les anomalies cytogénétiques dans les MGUS:

L'analyse cytogénétique des GMSI a permis de confirmer les parentés avec le MM et d'établir que les GMSI constituent parfois une étape dans la transformation maligne vers un MM. L'indice cinétique plasmocytaire est très faible dans les GMSI et l'absence de mitoses plasmocytaires ne permet pas l'étude cytogénétique conventionnelle. Néanmoins, l'analyse du contenu en ADN des plasmocytes retrouve des anomalies du nombre de chromosomes dans les deux tiers des GMSI : hypodiploïdie dans 10 à 15% des cas et hyperdiploïdie dans environ 50% des cas (73).

Les techniques de fluorescence in situ après hybridation (FISH) interphasiques, qui permettent d'étudier les plasmocytes en dehors de toute mitose, confirment que l'excès de chromosomes existe bien dans plus de 50% des GMSI, et montrent que les chromosomes impliqués dans ces anomalies de nombre sont les mêmes que dans le MM (74 ; 75).

La monosomie 13 est décrite chez 20 à 40% des patients avec GMSI (76 ; 77) et son incidence semble être encore plus importante chez les patients atteints de MM diagnostiqués après une phase de GMSI (76). Cependant, à l'inverse des MM, dans les GMSI la monosomie 13 n'est détectée que dans un petit pourcentage de plasmocytes clonaux (76 ; 77).

Les techniques de FISH interphasiques permettent également de mettre en évidence des anomalies de structure des chromosomes des plasmocytes. Avet-loiseau a ainsi montré qu'il existe dans 46% des GMSI des translocations illégitimes impliquant IgH (78).

Les oncogènes partenaires se situent le plus souvent sur le chromosome 11 (cyclineD1), le chromosome 4 (FGFR3) ou le chromosome 16 (c-maf) (76).

Il est cependant évident que la découverte d'anomalies chromosomiques numériques et \square ou structurales n'est pas en soi un signe de cancérisation obligatoire. Plus de 60% des patients atteints des GMSI ont des anomalies chromosomiques et seulement 25% d'entre eux évolueront vers un MM. Dans les GMSI, certaines des anomalies chromosomiques observées participent à la promotion tumorale et constituent un prérequis à la transformation tumorale, sans être la cause exclusive du processus qui aboutit au développement du MM.

1.2 L'immunophénotype plasmocytaire au cours des MGUS:

L'étude de l'immunophénotype des plasmocytes a montré l'intérêt de deux antigènes de surface, CD19 et CD 56. La molécule pan-B CD19 participe à la formation du récepteur des cellules B pour l'antigène. Cette molécule est exprimée sur la majorité des plasmocytes normaux et à l'inverse très peu exprimée par les plasmocytes tumoraux de MM (79).

L'antigène CD56, molécule d'adhésion (*neural cellular adhesion molecule* [N-CAM]), n'est pas exprimé par les plasmocytes normaux, mais à l'inverse une grande proportion de plasmocytes tumoraux de MM exprime fortement cette molécule (80).

Le phénotype plasmocytaire « normal » est CD19+/CD56- alors que le plasmocyte tumoral de MM est CD19-/CD56+ (81). Au cours des GMSI, il est possible de trouver dans la moelle osseuse la coexistence de populations CD19+/CD56- et CD19-/CD56+ (80 ; 82). Cette dernière population cellulaire constituerait la fraction anormale de la GMSI, à l'origine de la transformation maligne, le suivi d'une GMSI pourrait ainsi inclure celui de l'immunophénotype plasmocytaire.

2. Diagnostic des gammopathies monoclonales de signification indéterminée :

Une GMSI est définie comme une gammopathie monoclonale sans aucun signe clinique ou biologique de myélome, de maladie de Waldenström, d'amylose ou d'une autre hémopathie maligne.

2.1 Les critères diagnostiques sont principalement biologiques (68) :

- Existence d'un pic monoclonal sérique d'Ig de concentration inférieur à 30g □ L ;
- protéinurie de Bence-Jones absente ou inférieure à 300mg □ L ;
- absence de lésions osseuses lytiques ;
- absence d'anémie, d'hypercalcémie, et d'insuffisance rénale en rapport avec la dysglobulinémie ;
- plasmocytose médullaire < 10 % (si un myélogramme est réalisé) ;
- suivi évolutif supérieur à 1 an, afin d'exclure les anomalies rattachées à un MM débutant.

2.2 Isotypes du pic monoclonal des GMSI

L'isotype du pic monoclonal des GMSI est IgG dans 70 à 75% des cas, IgA dans 10 à 15% des cas, et IgM pour 15 à 20% des patients (69). La chaîne légère est de type Kappa dans plus de 60% des cas (83). Les formes biclonales sont rares (3% des cas) (68). Les GMSI à chaînes légères n'existent probablement pas et sont sans doute des MM débutants (83). De même les GMSI à IgD sont exceptionnelles. La valeur du pic doit être inférieure à 30g □ L mais ce seuil est valable pour les IgG. Les pics IgA et IgM sont dans la majorité des cas inférieur à 10g □ L (83). Dans de très rares cas, l'Ig monoclonale peut être dirigée contre un epitope de soi. L'isotype est alors le plus souvent IgM. Cette activité anticorps peut avoir des conséquences cliniques.

2.3 Circonstances de découverte et exploration:

L'anomalie globulinique est le plus souvent mise en évidence sur une électrophorèse lors de l'étude d'une anomalie biologique, comme une augmentation de la vitesse de sédimentation. Sa découverte, en dehors des situations cliniques évidentes associées à un pic monoclonal, nécessite une exploration et le terme GMSI ne peut être retenu qu'après exclusion d'une pathologie lymphoïde détectable sous-jacente.

Si l'isotype de l'Ig est IgG ou IgA, il faut rechercher systématiquement un myélome. L'anamnèse clinique recherche l'existence de douleurs osseuses, d'infections récurrentes. Un minimum d'examen est nécessaire chez un patient asymptomatique avec un examen clinique normal. Les résultats de l'étude immunochimique des protéines sériques et urinaires, de la calcémie et de la créatininémie, de l'hémogramme sont confrontés pour écarter l'hypothèse d'un MM. Si le taux de pic IgG est supérieur à 20g □ L et le pic IgA supérieur à 10g □ L, il est licite d'effectuer des radiographies osseuses, un myélogramme pour évaluer la plasmocytose et un dosage de β2-microglobuline (69 ; 84). Ces examens doivent être normaux et la plasmocytose médullaire doit être inférieure à 10% pour parler de GMSI.

Si l'isotype de l'Ig est IgM, il faut éliminer une pathologie lymphoïde de type maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique ou lymphome de bas grade. La recherche d'un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique est obligatoire. L'échographie abdominale et éventuellement un scanner, et la biopsie ostéomédullaire si le pic est supérieur à 5g □ L évaluent la prolifération lymphoïde latente.

Enfin, il faut toujours évoquer l'amylose AL et envisager le cas échéant un prélèvement biopsique (glande salivaire accessoire ou graisse abdominale ou rectum) avec coloration histologique adaptée.

Le diagnostic des GMSI posé, il est nécessaire d'informer le patient de la nécessité d'un suivi annuel clinique et biologique ; compte tenu du risque de transformation en MM ou autre lymphoprolifération. Les cas rares de transformation brutale nécessitent une réévaluation rapide en cas d'apparition d'une symptomatologie clinique.

3. Risque de transformation maligne des GMSI:

La principale complication d'une GMSI est l'évolution vers une hémopathie lymphoïde, principalement le MM.

Le risque de transformation d'une GMSI en une hémopathie maligne est à présent bien précisé. La série incluant le plus grand nombre de patients avec le plus long recul a été publiée en 2002 par Kyle (68). Parmi 1384 patients porteurs de GMSI suivis entre 1960 et 1994 (suivi médian 15,4 ans), 115 (soit 8% de l'effectif) ont développé une maladie lymphoproliférative: MM [75], lymphome non hodgkinien [19], amylose primitive [dix], maladie de Waldenström [sept], leucémie lymphoïde chronique [trois], ou plasmocytome [un]. Le risque de progression vers l'une de ces hémopathies était de 10% à 10 ans, 21% à 20 ans, et 26% à 25 ans. Le risque global de progression était de 1% par an même chez les patients suivis pour une GMSI pendant plus de 25 ans.

Ces chiffres confirment totalement des données publiées par d'autres groupes sur des séries plus limitées de patients (tableau 3) (85-90).

Tableau III: risque de transformation maligne des gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Série	nombre de patients	suivi médian (ans)	risque de transformation
Blade(86)	128	4,6	8,5 à 5ans ; 19,2% à 10 ans
Van de poel(89)	334	8,4	11% à 4 ans
Baldini(85)	335	5,8	6,8% à 6 ans
Vuckovic(90)	87	7,6	17% à 10 ans ; 30% à 15 ans
Pasqualetti(88)	268	11,5	6,1% à 5 ans ; 15% à 10 ans ; 31% à 20 ans
Kyle(68)	1384	15,4	10% à 10 ans ; 21% à 20 ans ; 26% à 25 ans
Cesana(87)	1104	5,4	14% à 10 ans ; 30% à 15 ans

4. Facteurs pronostiques de transformation maligne des GMSI:

Le risque de progression d'une GMSI vers une hémopathie maligne peut être apprécié par l'étude de variables biologiques. Plusieurs facteurs pronostiques sont associés au risque de progression:

- Le taux de l'Ig. Dans l'étude de Kyle le risque de transformation en hémopathie maligne 10 ans après le diagnostic de GMSI est de 6% pour un pic initial de 5g □ L ou moins, 7% pour 10g □ L, 11% pour 15g □ L, 20% pour 20g □ L, 24% pour 25g □ L et 34% pour 30g □ L (68) ;
- L'isotype de l'Ig. L'isotype A est associé à un risque accru de progression (68 ; 86) ;
- Le pourcentage de plasmocytes médullaires. Cesana et al. Ont rapporté une série de 1104 patients atteints de GMSI. Un pourcentage de plasmocytes médullaire supérieur à 5% était associé à un risque accru de progression (87) ;
- Le ratio de chaînes légères libres sériques. Le dosage des chaînes légères libres sériques permet de déterminer le RKL. Rajkumar et al. Ont montré qu'un RKL anormal était un facteur de risque indépendant de progression vers un MM (91) ;
- L'immunophénotypage et l'étude cytogénétique des plasmocytes. Dans une étude portant sur 40 patients atteints de GMSI, Perez-Persona et al. Ont montré que l'aneuploïdie et le pourcentage de plasmocytes médullaires phénotypiquement aberrants étaient des facteurs de risque indépendants de progression(92).

À partir de ces différents paramètres, plusieurs scores pronostiques ont été proposés. À ce jour, les deux modèles pronostiques les plus utilisés sont celui de la mayo clinic et celui du groupe espagnol Programa para el Estudio de la terapéutica en Hemopatía maligna (PETHEMA).

Dans l'étude de la mayo clinic, les variables associées à un risque accru de transformation vers un MM sont: la nature de l'Ig (nonG), le taux de l'Ig (> 15g □ l) et RKL anormal. Dans

ce modèle, le risque de transformation vers un MM à 20 ans de suivi est de 58%, 37%, 21% et 5% en présence respectivement de 3, 2, 1 ou 0 facteurs de risque (91).

Le modèle pronostic du groupe PETHEMA repose sur deux facteurs de mauvais pronostic. Le premier paramètre est la présence de plus de 95% de plasmocytes comportant un phénotype aberrant (perte de CD38, perte de CD19, acquisition de CD56) en cytométrie de flux. Le deuxième paramètre est la présence d'une aneuploïdie des plasmocytes en cytogénétique conventionnelle. Selon qu'il existe zéro, un ou deux facteurs de risque, le risque de progression vers un MM est respectivement de 2%, 10% et 46% (92). De la même manière que le précédent, ce score définit un pronostic à haut risque de transformation pour seulement 6% des patients.

5. Surveillance clinique et biologique:

Un consensus pour la prise en charge des patients atteints de GMSI a été publié sous l'égide de l'international myeloma working group (IMWG) en 2010 (figure 7) (93).

5.1. GMSI de risque faible:

Pour les patients atteints de GMSI de faible risque (isotype IgG, dosage $\leq 15g \leq 1$, ratio κ / λ normal), le risque de progression vers un MM ou une autre hémopathie lymphoïde est très faible. L'évaluation médullaire et le bilan radiologique osseux ne sont pas indiqués si les autres éléments d'évaluation (hémogramme, calcémie, fonction rénale, symptomatologie osseuse) sont normaux.

La surveillance peut consister en une électrophorèse des protéines du sérum à 6 mois puis tous les 2 ans, en l'absence de symptomatologie nouvelle.

5.2. GMSI de risque intermédiaire ou élevée:

Pour les patients atteints de GMSI de risque intermédiaire ou élevé (isotype IgA ou M, dosage $>15g \leq 1$, ratio κ / λ anormal), le risque de progression vers un MM ou une autre hémopathie

lymphoïde est plus élevé. L'évaluation médullaire est indiquée, avec analyse cytogénétique et phénotypique. La recherche d'un syndrome tumoral profond par imagerie doit être réalisée en cas de pic monoclonal IgM, à la recherche d'une maladie de Waldenström ou d'un lymphome non hodgkinien. Les dosages de *c-réactive protéine*(CRP), β 2-microglobuline, et lactate déshydrogénase doivent être réalisés. Si les résultats de ces examens sont normaux, les patients peuvent être surveillés par une électrophorèse des protéines du sérum à 6 mois puis tous les ans.

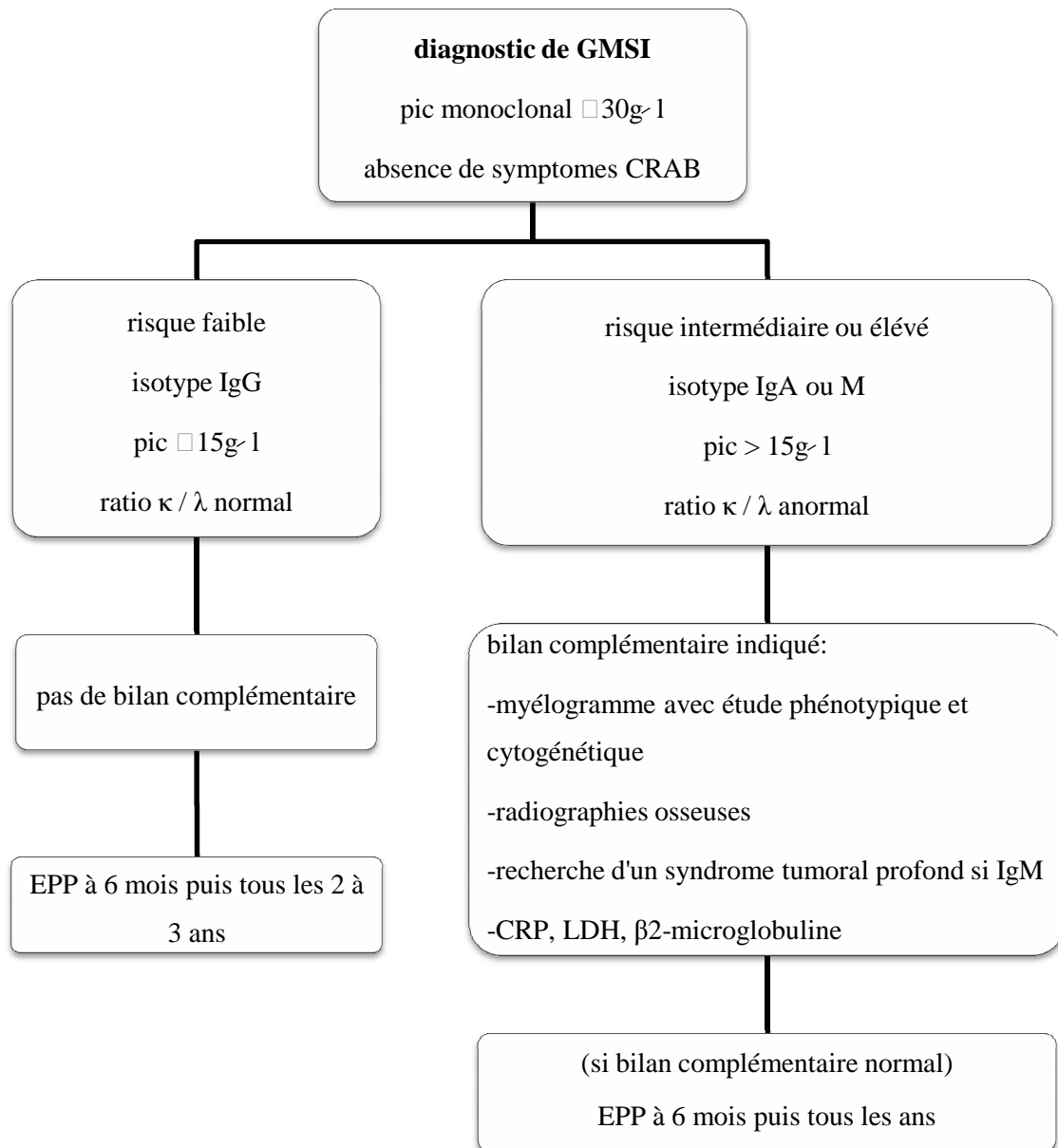


Figure 7 :évaluation et surveillance d'une GMSI (recommandations 2010 de l'IMWG).

CRAB: hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteintes osseuses ; EPP: électrophorèse des protéines plasmatiques ; CRP: *C reactive protein* ; LDH: lactate déshydrogénase ; Ig: immunoglobuline.

IV. Plasmocytomes:

Le plasmocytome représente 5 à 10% des dysglobulinémies malignes plasmocytaires (94-96). Son diagnostic repose sur la preuve d'une prolifération plasmocytaire clonale sans signes évidents de MM. Il s'agit par définition d'une atteinte unique localisée, osseuse (*solitary bone plasmocytoma* [SBP]) ou extraosseuse (tissu mou) ; toutefois, la maladie peut être plus diffuse : on compte ainsi jusqu'à 5% des patients ayant un plasmocytome « solitaire » qui développent des lésions multiples sans avoir les critères de myélome (97).

1. Plasmocytome solitaire osseux:

Le plasmocytome solitaire osseux est une variété rare de prolifération plasmocytaire caractérisée par la présence d'une tumeur plasmocytaire isolée localisée à un segment osseux. Il se présente sous la forme d'une lésion le plus souvent lytique, trabéculaire accompagnée dans la moitié des cas d'une Ig monoclonale en faible quantité. En effet, l'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine là où l'hématopoïèse est la plus active, à savoir le squelette axial (30).

L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans, avec prédominance masculine (31).

Le diagnostic est histologique, basé sur la mise en évidence d'une tumeur localisée, constituée de cellules plasmocytaires monoclonales cytologiquement identiques à celles du MM, en l'absence d'autres signes en faveur d'une forme disséminée (radio osseuses normales sauf au niveau de la lésion, aucun signe CRAB, absence de plasmocytose médullaire excessive).

Cliniquement, la plus part des patients présentent des douleurs osseuses dans la zone touchée, fractures de vertèbres, l'atteinte vertébrale peut s'accompagner d'une atteinte nerveuse radiculaire ou médullaire, rarement signe de POEMS.

Le bilan radiographique comporte des radiographies centrées sur la lésion et des radiographies de tout le squelette dans le cadre du bilan d'extension de la maladie myélomateuse. Cet examen ne permet pas le diagnostic précoce de lésions myélomateuses, ces dernières ne devenant évidentes sur les images radiologiques qu'après perte d'au moins 30 à 50% du pool minérale de l'os trabéculaire (98). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) nucléaire est considérée de nos jours comme la méthode de référence pour le diagnostic. Elle est particulièrement intéressante pour rechercher des anomalies précoces du signal médullaire, notamment lorsque le bilan radiologique standard ne révèle pas de lésions ostéolytiques (99 ; 100).

La radiothérapie constitue le traitement de référence du plasmocytome osseux permettant un contrôle local dans environ 80% des cas (101 ; 102 ; 103). Utilisées à des doses optimales de 40 à 50 Gy, la radiothérapie permet d'obtenir un taux de contrôle local de plus de 90 % avec une très bonne tolérance et une action antalgique rapide et durable.

Alors qu'un petit nombre de patients guérissent de cette hémopathie plasmocytaire, l'évolution la plus fréquente se fait vers le MM: 50 à 70% des SBP (104), avec une survie moyenne globale de dix ans. L'évolution d'un SBP vers le MM s'accompagne fréquemment de nouvelles lésions osseuses et nouveaux plasmocytomes osseux.

De nombreuses études ont identifié des facteurs pronostiques cliniques et biologiques d'évolution des plasmocytomes solitaires vers le MM, tels que l'âge avancé, l'importance de la masse tumorale et la persistance d'une sécrétion monoclonale après traitement. Un des plus puissants facteurs pronostiques biologiques est vraisemblablement le dosage sérique des chaînes légères libres. Dans une cohorte de 116 plasmocytomes solitaires osseux, une augmentation significative du risque de progression vers un MM à cinq ans chez les patients ayant un RKL anormal au moment du diagnostic. Toutefois, ce risque n'est que de 44%, il est largement inférieur au taux de progression connu pour cette pathologie (105).

2. Plasmocytome solitaire extraosseux:

Le plasmocytome solitaire extraosseux est une tumeur rare, constituée de plasmocytes et qui atteint un tissu mou mais pas l'os. Il est moins fréquent que le plasmocyte solitaire osseux et obéit aux mêmes critères d'exclusion (106 ; 107 ; 108). Bien que le plasmocytome solitaire extraosseux puisse s'observer dans les régions du corps humain, il intéresse dans 80 à 90% des cas la tête et le cou et surtout les voies aérodigestives supérieures (fosse nasale, sinus, l'oropharynx, les glandes salivaires et le larynx) (108).

Le siège le plus fréquent après la tête et le cou est le tractus gastro-intestinal (106 ; 107 ; 108 ; 109). Les plasmocytomes solitaires extraosseux ont été aussi décrits aux niveaux des testicules, de la vessie, de l'uretère, du sein, du poumon, de la plèvre, de la thyroïde, de l'orbite, de l'encéphale et de la peau (106 ; 107 ; 108 ; 110).

Comme pour le SBP, l'âge médian de découverte est de 55 ans, avec prédominance masculine (deux tiers des patients sont de sexe masculin) (31).

Le diagnostic est porté sur la biopsie et est difficile avec un granulome inflammatoire ou avec un MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) à différenciation plasmocytaire dans le TD.

Les plasmocytomes extraosseux sont des tumeurs hautement radiosensibles. La radiothérapie permet de contrôler la maladie dans 80 à 100% des cas, avec une bonne réponse clinique et une diminution (parfois disparition) de la protéine monoclonale. La dose optimale est de 40 à 50 Gy à raison de cinq séances de 2 Gy par semaine. Le traitement repose sur la radiothérapie ou la chirurgie pour certaines localisations. Récidives locales dans 21 à 25%, dissémination secondaire sous forme de myélome multiple dans 15% (24).

Le pronostic du plasmocytome solitaire dépend essentiellement du risque de transformation en MM. Deux tiers des patients traités pour le plasmocytome solitaire extraosseux survivent plus que dix ans.

Des récurrences locales dans 21 à 25%, dissémination secondaire sous forme de myélome multiple dans 15% (111). Le pronostic du plasmocytome solitaire extraosseux est plus favorable que celui du plasmocytome solitaire osseux.

V. Maladies par dépôts de chaînes d'immunoglobuline:

1. Amylose primitive AL:

L'amylose primitive AL (amyloid light-chain), est une thésaurismose caractérisée par des dépôts extracellulaires de fibrilles amyloïdes composées en grande partie de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale le plus souvent lambda (112).

L'amylose AL est toujours en rapport avec une population monoclonale de cellules de la lignée B synthétisant une chaîne légère, soit maligne d'un point de vue carcinologique (myélome, maladie de Waldenström) ou apparemment bénigne (gammopathie monoclonale de signification indéterminée). Elle est incluse dans l'entité plus vaste des amyloses puisque ses dépôts ont les caractéristiques générales des β -fibrilloses.

L'amylose AL peut être localisée ou disséminée, asymptomatique ou au contraire de pronostic redoutable. Son expression est le plus souvent systémique (atteinte rénale, cardiaque, digestive, cutanée, articulaire et nerveuse).

Maladie rare avec prédominance masculine modérée, L'âge moyen au moment du diagnostic est entre 60 et 65 ans selon les séries, mais l'amylose peut également survenir chez des adultes jeunes. Ces caractères épidémiologiques sont proches de ceux retrouvés pour le myélome. L'amylose peut compliquer le cours évolutif du myélome multiple (habituellement tardivement) avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 6 à 15% et même jusqu'à 38% en cas de biopsies systématiques chez des patients asymptomatique révélant alors une amylose AL occulte (113). Le risque relatif d'amylose AL chez un patient atteint de GMSI est estimé entre 8,4 et 16,3 selon les études (68), alors qu'elle n'est détectée que dans 5% des macroglobulinémies de Waldenström (114).

Le diagnostic est histologique. Du fait de leur structure β plissée, les dépôts amyloïdes présentent une biréfringence verte en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo.

L'accumulation progressive de la substance amyloïde (chaîne légère d'immunoglobuline monoclonale) entraîne une désorganisation des différents tissus et un dysfonctionnement des organes atteints. Le tableau clinique est très polymorphe et dépend essentiellement de l'importance et de l'étendue des dépôts amyloïdes.

Le pronostic de l'amylose AL est sombre, avec une médiane de survie de l'ordre d'un an sans traitement. La diffusion des atteintes d'organes et l'existence d'une cardiopathie hypertrophique sont les éléments majeurs du pronostic.

La prise en charge de l'amylose AL a considérablement progressé avec la mise au point des techniques sensibles pour le dosage des CLL sériques et le développement de critères internationaux pour la définition des atteintes d'organes et la réponse hématologique.

Dans l'attente de molécules ayant le pouvoir d'éliminer les fibrilles amyloïdes *in vivo*, le traitement vise à faire disparaître le clone producteur de l'immunoglobuline pathogène en utilisant des protocoles de chimiothérapie, éventuellement intensifs, efficaces dans le myélome.

1.1 Physiopathologie:

La physiopathologie de l'amylose AL reste incomplètement comprise, mais les progrès récents de la biochimie et de la biologie moléculaire apportent quelques éclaircissements sur les particularités structurales responsables de la formation des fibrilles amyloïdes. Comme dans toutes les autres variétés d'amylose, les facteurs déterminant la capacité de former des dépôts amyloïdes sont intrinsèques aux précurseurs protéiques.

L'étude des mécanismes impliqués dans la genèse de l'amylose AL est rendue particulièrement difficile par l'hétérogénéité structurale des précurseurs de la substance amyloïde. En effet chaque chaîne d'Ig monoclonale est composée d'un domaine constant (C) et d'un domaine variable (V). Son domaine variable est le produit de réarrangements complexes et de mutations géniques survenant à diverses étapes de la maturation de la lignée B. La structure β -plissée antiparallèle des différents domaines d'Ig semble particulièrement adaptée à la formation de la substance amyloïde. Aucun motif structural commun potentiellement pathogénique n'est actuellement reconnu dans les régions constantes et variables, suggérant que les particularités de ces CL sont situées dans les régions hautement variables des immunoglobulines.

Le domaine V des CL est le constituant constant et principal mais non exclusif des fibrilles amyloïdes. Le domaine constant est parfois présent en partie ou en totalité. Le caractère tronqué des chaînes légères amyloïdogènes pourrait être secondaire soit à la production de chaînes légères incomplètes par les cellules plasmocytaires, soit à une protéolyse qui favoriserait la polymérisation des chaînes légères et ainsi l'initiation de la formation des fibrilles. Le caractère pathogène intrinsèque des chaînes légères amyloïdogènes a été confirmé par la possibilité d'induire des dépôts d'amylose chez la souris par l'injection de chaînes légères provenant de patients atteints d'amylose AL.

Les chaînes légères des immunoglobulines responsables des amyloses AL sont deux à quatre fois plus souvent λ que κ , à la différence des gammopathies monoclonales usuelles ($2/3 \kappa$, $1/3 \lambda$) et de la maladie des dépôts de chaînes légères (syndrome de Randall), où les chaînes légères sont de type κ dans près de 80 % des cas (112). Des propriétés physicochimiques comme un point isoélectrique bas, la glycosylation des CL, le remplacement de résidus chargés par des acides aminés hydrophobes, ou la présence de résidus rares à certaines positions, pourraient affecter la structure des CL ou leur dimérisation (115 ; 116). Une affinité spécifique d'une CL pour un composant de la matrice extracellulaire, exprimé par exemple par les cellules endothéliales, pourrait être à l'origine d'un noyau initiateur de l'élongation d'une fibrille (117).

Les caractéristiques expliquant le potentiel amyloïdogène des différentes chaînes légères monoclonales sont imparfaitement comprises. Les études de séquences d'acides ribonucléiques (ARN) messagers n'ont pas retrouvé d'anomalies particulières, par contre un petit nombre de gènes codant les parties variables des chaînes légères pourraient être utilisés de façon préférentielle, notamment VL6, dont l'expression est constamment associée à la présence d'amylose. Certaines études rapportent l'utilisation fréquente, pour la synthèse des chaînes légères amyloïdogènes, de certains gènes (IGLV6S1, DPL5, DPL2, DPL23 et LFVK431) appartenant aux sous-groupes de variabilité V lambda I, II, III et VI ainsi qu'au sous-groupe de variabilité V kappa I, certains étant peu utilisés dans le répertoire normal (118 ;119). Fait remarquable, il semble y avoir une association entre certains gènes et la topographie des dépôts, avec atteinte rénale prédominante lorsque la chaîne légère est le produit du gène V lambda VI IGLV6S1, atteinte cardiaque ou autre lorsqu'il s'agit d'un autre V lambda, atteinte hépatique prédominante en cas de chaîne légère kappa (118 ; 120 ; 121).

La prolifération plasmocytaire semble dans la majorité des cas proche de celles à l'origine des immunoglobulines isolées, dites de signification indéterminée. Il n'y a pas d'augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale avec le temps et en général aucun signe d'évolution vers un myélome avéré, les symptômes et l'évolution de la maladie dépendent de la toxicité propre de la protéine monoclonale, elle-même fonction de la faculté de la chaîne légère à former des dépôts. L'amylose primitive serait liée à la production d'une protéine monoclonale isolée, en l'absence de prolifération réellement maligne, avec des chaînes légères capables de former des fibrilles amyloïdes.

Dans l'amylose AL les plasmocytes médullaires ont des anomalies cytogénétiques comparables à celles que l'on peut retrouver au cours des MGUS isolées, sans amylose associée (122). La différence entre les deux situations tiendrait simplement à la nature amyloïdogène ou non de la chaîne légère. Il pourrait également exister une différence en termes d'excrétion de chaînes légères libres, quasi constante chez les patients ayant une

amylose AL alors qu'elle n'est décelable que dans un tiers des cas d'immunoglobulines monoclonales isolées (123).

Les fibrilles amyloïdes sont toujours associées à des composants non fibrillaires communs à tous les types d'amylose. Le plus important est une glycoprotéine, appelée composant amyloïde P, qui peut constituer jusqu'à 15 % des dépôts et participer à la stabilité des dépôts d'amylose. Elle provient d'une protéine sérique normale synthétisée par le foie, voisine de la protéine C réactive, la SAP (serum amyloid-P component). La SAP se lie facilement, en particulier à des polysaccharides linéaires de structure répétitive, les glycosaminoglycanes, dont certains participent à la constitution des différentes amyloses et pourraient jouer un rôle facilitateur dans la constitution des dépôts.

1.2 Manifestations cliniques de l'amylose AL:

L'amylose est une maladie multiviscérale, susceptible de toucher pratiquement tous les organes. La plupart des malades atteints d'amylose AL présentent une atteinte rénale et/ou cardiaque.

Une cardiomyopathie restrictive est le principal signe inaugural dans près d'un tiers des cas, elle est la cause du décès dans environ la moitié des cas. Elle se manifeste initialement par une asthénie précédant souvent de quelques mois l'apparition d'une dyspnée. Elle évolue vers une insuffisance cardiaque restrictive avec adiestolie et s'accompagne souvent de troubles du rythme, auriculaires et ventriculaires, et d'anomalies de la conduction. Il existe fréquemment sur l'électrocardiogramme (ECG) un microvoltage et des ondes Q de pseudonécrose. L'échographie retrouve un aspect brillant, granité du muscle cardiaque ainsi qu'une hypertrophie concentrique des parois, en particulier du septum interventriculaire. Une épaisseur du septum supérieure à 15 mm signe une atteinte cardiaque sévère, de mauvais pronostic. Le doppler permet de caractériser trois phases de gravité croissante, selon l'importance relative des temps de remplissage actif et passif (124). Des symptômes

d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique peuvent être secondaires à des dépôts amyloïdes des artères coronaires (125).

L'atteinte rénale se manifeste le plus souvent par un syndrome néphrotique évoluant progressivement vers une insuffisance rénale avec des reins de taille normale et en général sans hypertension. L'atteinte glomérulaire s'accompagne d'une protéinurie avec albuminurie prédominante qui persiste jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale. L'hématurie microscopique est exceptionnelle. Sa présence doit donc conduire à la recherche de lésions hémorragiques des voies urinaires.

L'atteinte du tractus gastro-intestinal est commune et peut entraîner des troubles de la motilité digestive (souvent secondaires à une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. La macroglossie s'observe dans 15 % des cas. Elle peut être suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes. Elle n'est retrouvée que dans les amyloses AL. L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, les fonctions hépatiques restent généralement peu perturbées (126), mais il existe une forme rare d'atteinte hépatique avec ictère de pronostic extrêmement sévère. Le diagnostic d'amylose hépatique n'est que rarement évoqué avant la ponction-biopsie hépatique qui ne semble pas comporter de risque particulier (127). Un hyposplénisme, en général associé à une splénomégalie, peut occasionnellement se rencontrer.

Une localisation pulmonaire est fréquemment retrouvée dans les séries autopsiques (128), elle peut être nodulaire et alors souvent isolée, sans atteinte systémique et peu symptomatique, ou interstitielle, souvent associée à une atteinte cardiaque et pouvant être confondue avec des signes d'insuffisance cardiaque gauche. Le caractère symptomatique de cette atteinte interstitielle dépend de sa localisation : si elle touche la zone des échanges gazeux (bronchioles terminales et alvéoles), elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive.

Une neuropathie périphérique survient dans 20 % des cas, responsable d'une polyneuropathie sensorielle douloureuse suivie plus tard de déficit moteur. Une neuropathie autonome cause d'hypotension orthostatique, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique. L'atteinte cutanée peut prendre la forme d'un purpura, typiquement périoculaire, d'ecchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc. Rarement des formes bulleuses sont observées.

La substance amyloïde peut aussi infiltrer les articulations et se traduire par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique atteignant poignets, doigts, épaules et genoux.

Des signes hémorragiques potentiellement graves, secondaires à un déficit en facteur X et parfois aussi en facteurs V, IX ou à une fibrinolyse accrue, peuvent survenir.

L'existence d'amyloses AL non plus systémiques mais localisées doit être mentionnée. Elles correspondent, en général, à la production in situ de chaînes légères qui se déposent près de leur lieu de synthèse. Les formes les plus fréquentes sont l'amylose localisée des paupières, l'amylose trachéobronchique et les tumeurs amyloïdes vertébrales.

1.3 Diagnostic:

L'étape initiale du diagnostic d'amylose AL repose sur la mise en évidence de dépôts extracellulaires amorphes colorés par le rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence jaune-vert caractéristiques en lumière polarisée. Les prélèvements biopsiques peuvent concerner un organe cliniquement atteint ou un tissu plus facilement accessible, tel que glandes salivaires accessoires ou graisse sous-cutanée, ce qui limite le risque d'accident hémorragique. Cette première étape, doit obligatoirement être suivie d'explorations visant à préciser la nature des dépôts amyloïdes, de façon à ne pas traiter une amylose non immunoglobulinique par chimiothérapie. La caractérisation des dépôts repose essentiellement sur l'étude en

immunofluorescence de fragments congelés, à l'aide d'anticorps anti-CL Kappa et Lambda, dont le rendement est supérieur à celui de l'immuno-histochimie sur coupes incluses en paraffine.

Le diagnostic d'amylose impose de rechercher la présence d'un composant monoclonal dans le sang et les urines. Au moment du diagnostic, une immunoglobuline monoclonale intacte est détectée par électrophorèse sérique ou urinaire dans moins de 50 % des cas (129). Les techniques d'immunofixation sérique et/ou urinaire, mettent en évidence une immunoglobuline monoclonale dans 80 à 90 % des cas (130), mais ne permettent pas sa quantification.

Le dosage des CLL sériques est un test complémentaire de l'électrophorèse et de l'immunofixation sériques au moment du diagnostic. Le *UK myeloma forum AL amyloidosis guidelines working group* (131) a recommandé en 2004 de réaliser le dosage des CLL sériques en complément des méthodes conventionnelles au moment du diagnostic, et le dosage isolé des CLL sériques au cours du suivi. Le taux initial de chaînes légères libres sériques semble corrélé avec la sévérité de la maladie et avoir une valeur pronostique en termes de survie. La diminution et/ou la normalisation du taux de chaînes légères libres sériques après traitement est associée à une meilleure survie et corrélée à l'apparition d'une réponse hématologique complète. L'ensemble de ces résultats montre l'intérêt du dosage des CLL sériques dans la prise en charge des amyloses AL, aussi bien au moment du diagnostic que pour le suivi des patients.

La recherche d'une éventuelle hémopathie maligne associée à l'immunoglobuline monoclonale justifie la réalisation d'un myélogramme et, habituellement, des radiographies du squelette axial. Le myélogramme recherche un excès de plasmocytes et, surtout, l'existence de plasmocytes dystrophiques. Sinon, la mise en évidence de la population plasmocytaire monoclonale pourrait justifier des techniques sensibles (immunofluorescence, études moléculaires des ARN des chaînes légères) en pratique, le plus souvent, non indispensables.

2. Maladies par dépôt de chaîne lourde ou légère d'immunoglobuline:

La maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale (MIDD pour *monoclonal immunoglobulin deposition disease*) initialement connue sous le terme de « syndrome de Randall », est une affection systémique caractérisée par des dépôts non colorés par le rouge Congo, linéaires diffus, continus et non organisés. Ces dépôts sont localisés dans les membranes basales tubulaires, glomérulaires et vasculaires souvent associés à une accumulation de la matrice extra-cellulaire.

Dans la MIDD, les dépôts sont le plus souvent constitués de chaîne légère monoclonale : maladie des dépôts de chaîne légère (LCDD pour *light chain deposition disease*), la chaîne légère est associée à une chaîne lourde monoclonale dans 10 % des cas: maladie des dépôts de chaîne légère et de chaîne lourde (LHCDD pour *light and heavy chain deposition disease*). Dans certains cas rares, seule la chaîne lourde monoclonale est détectée dans les dépôts : maladie des dépôts de chaîne lourde (HCDD pour *heavy chain deposition disease*). Randall et al. ont été les premiers à décrire la LCDD en 1976 (132). Très rapidement, on s'est aperçu que des chaînes lourdes d'un seul isotype pouvaient être associées à la chaîne légère (133). Les premiers dépôts contenant exclusivement la chaîne lourde monoclonale ont été décrits par Aucouturier et al. en 1993 (134), et les premières séries de cas de HCDD ont été rapportés par Moulin et al. en 1999 (135) et par Lin et al. en 2001 (136).

Il s'agit d'une complication rare des gammopathies monoclonales. Le syndrome de Randall complique un MM près de la moitié des cas, plus rarement une gammopathie monoclonale isolée et exceptionnellement une hémopathie lymphoïde (maladie de Waldenström).

Le diagnostic de maladie de Randall est suggéré en microscope optique et confirmé par la microscopie électronique et par l'immunomarquage anti-chaînes légères (137). La nature de chaînes légères est de type kappa dans 80% de cas (138). Les chaînes lourdes sont le plus souvent gamma, les HCDD alpha sont exceptionnelles (139).

Les organes les plus fréquemment atteints sont les reins, le cœur, le foie, le système nerveux périphérique, les poumons, la rate et le tractus digestif. Bien que la maladie de Randall soit une maladie systémique, son mode de révélation habituel est l'atteinte rénale, essentiellement sous la forme d'un syndrome néphrotique ou d'une protéinurie avec insuffisance rénale parfois d'évolution rapidement progressive, souvent associée à une hypertension artérielle et une hématurie. Les localisations extra-rénales sont souvent asymptomatiques. (140).

Le traitement de la maladie de Randall n'est pas formalisé. À l'instar de l'amylose AL, il vise à réduire la production d'immunoglobulines (138).

2.1. Physiopathologie:

La physiopathologie des amyloses AL implique une auto organisation des chaînes légères. Dans les MIDD c'est l'interaction avec d'autres structures, en particulier les membranes basales, qui va entraîner la précipitation (141).

La MDIM est caractérisée par le dépôt rénal de sous-unité d'Ig monoclonale (chaîne légère et/ou lourde), mais contrairement à l'amylose, le dépôt induit une accumulation majeure de matrice extracellulaire, responsable de l'épaississement des membranes basales glomérulaires et tubulaires, et de la glomérulosclérose nodulaire.

Les propriétés suivantes des domaines variables des chaînes légères peuvent conduire au développement de la MDIM avérée:

- La première est l'usage restreint de trois gènes « germinaux » κ , avec une sur-représentation du sous-groupe de variabilité $V\kappa IV$ (142).
- En second lieu, des anomalies de taille des chaînes légères ont été mises en évidence chez environ un tiers des patients dans des expériences de biosynthèse réalisées sur des plasmocytes médullaires (143).

- Troisièmement, des substitutions inhabituelles d'acides aminés ont été identifiées dans les structures primaires des chaînes légères de patients atteints de LCDD, principalement dans les boucles peptidiques correspondant aux régions hypervariables qui déterminent la complémentarité avec l'antigène. En particulier, l'établissement de modèles moléculaires des régions variables des chaînes légères a mis en évidence la présence de résidus hydrophobes qui peuvent modifier profondément la conformation des chaînes légères conduisant à leur précipitation, ou qui peuvent être responsables d'interactions hydrophobes entre les domaines variables (favorisant l'agrégation des chaînes légères) ou entre ces domaines et des résidus hydrophobes des protéines de la matrice extracellulaire (144).
- Enfin, dans les cas où les chaînes légères ne peuvent pas être détectées dans le sérum et les urines (alors qu'elles sont déposées dans le rein), les études biochimiques ont montré qu'elles étaient anormalement glycosylées. Cette N-glycosylation explique l'augmentation du poids moléculaire (taille) apparent des chaînes légères, et peut être à l'origine de leur propension particulière à précipiter dans les tissus par augmentation de leur affinité pour les membranes basales.

Les chaînes lourdes γ d'Ig sont constituées d'un domaine variable VH et de trois domaines constants CH1, CH2 et CH3. Les propriétés suivantes du premier domaine constant CH1 et du domaine variable des chaînes lourdes peuvent conduire au développement de la MDIM avérée:

- L'étude en IF avec des anticorps monoclonaux spécifiques montre toujours l'absence du premier domaine constant (CH1). Une délétion du premier domaine constant CH1 a été mise en évidence dans la chaîne lourde déposée dans le rein ou circulante chez les 11 patients atteints de γ -HCDD chez lesquels elle a été recherchée (134 ; 135 ; 145, 146). Il est vraisemblable que la délétion du CH1 soit responsable de la sécrétion prématurée de la chaîne lourde (avant son association à une chaîne légère) qui est

ensuite rapidement éliminée de la circulation en se déposant principalement dans le rein (147).

- Cependant, dans la maladie des chaînes lourdes γ , le domaine variable VH est aussi partiellement ou complètement délété, ce qui suggère que ce domaine VH est impliqué dans la précipitation tissulaire.
- L'analyse des séquences de deux chaînes lourdes responsables d'HCDD a détecté des substitutions inhabituelles d'acides aminés dans la région VH qui pourraient modifier leurs propriétés physicochimiques (charge, hydrophobicité) (148).

Une caractéristique particulière commune à la LCDD et à la HCDD est l'accumulation majeure de matrice extracellulaire dans le rein. Les nodules sont composés de constituants normaux (collagène de type IV, laminine, fibronectine), mais présents en forte quantité. De faibles quantités des petits protéoglycanes, la décorine et le biglycan, ont également été détectées (149).

Cependant, comme dans l'amylose, des facteurs extrinsèques peuvent aussi contribuer à l'agrégation des chaînes légères. La même chaîne légère peut former des agrégats granulaires ou des fibrilles amyloïdes en fonction de l'environnement physico-chimique, et des états moléculaires intermédiaires de la chaîne légère présentant divers degrés de repliements peuvent entrer dans des voies d'agrégation amorphe (LCDD) ou fibrillaire (amylose) (150).

Les chaînes légères monoclonales responsables de LCDD ou d'amylose AL sont internalisées par endocytose dans les cellules mésangiales en culture après leur fixation sur un récepteur (151). Dans les deux maladies, le contact des cellules mésangiales avec les chaînes légères pathogéniques augmente l'expression de ce récepteur, mais le trafic intracellulaire des chaînes d'Ig est ensuite différent, ce qui pourrait expliquer des effets pathogéniques distincts.

2.2. Clinique:

La MDIM est une maladie systémique caractérisée par le dépôt de chaîne d'Ig monoclonale dans des organes variés conduisant à des manifestations cliniques diverses (147). Cependant, les localisations extra-rénales peuvent être totalement asymptomatiques et détectés seulement à l'autopsie.

L'atteinte rénale domine le tableau clinique des MIDD, elle est quasi constante se manifestant par une insuffisance rénale avec protéinurie abondante, souvent associée à une HTA et une hématurie microscopique. La forte prévalence, l'apparition précoce, et la sévérité de l'insuffisance rénale sont caractéristiques (132 ; 136 ; 147 ; 152). Dans la plupart des cas, la fonction rénale décline rapidement, ce qui constitue le premier motif de consultation. L'insuffisance rénale est observée avec une fréquence comparable chez les patients avec un faible ou un fort débit de protéinurie, dont le tableau clinique est respectivement celui d'une néphrite tubulo-interstitielle subaiguë ou d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. La prévalence de l'hypertension est variable, et doit être interprétée en fonction de l'histoire médicale. Les signes rénaux des patients avec une HCDD sont similaires à ceux observés dans la LCDD.

Les atteintes extrarénales intéressent surtout le cœur et le foie. L'atteinte cardiaque, la plus fréquente, se caractérise par une myocardiopathie hypertrophique proche de celle de l'amylose AL. Des altérations modérées des tests hépatiques associés à une hépatomégalie sont les symptômes les plus fréquents d'une atteinte hépatique, mais certains patients peuvent développer une insuffisance hépatique et une hypertension portale qui menacent leur pronostic vital.

Des dépôts peuvent également affecter les fibres nerveuses et les plexus choroïdes, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la rate, le pancréas, la glande thyroïde, les glandes sous-maxillaires, les glandes surrénales, le tractus digestif, les vaisseaux abdominaux, les poumons et la peau (147). Ils peuvent être responsables de neuropathie périphérique, de troubles digestifs, de nodules pulmonaires (154), d'une arthropathie ressemblant à celle de

l'amylose, et de syndrome sec. Les dépôts extrarénaux sont moins fréquents chez les patients ayant une HCDD.

2.3. Diagnostic:

Le diagnostic de MIDD doit être suspecté chez tout patient présentant un syndrome néphrotique impur (insuffisance rénale) ou un tableau de néphrite tubulo-interstitielle rapidement progressive, ou avec des signes échocardiographiques de dysfonction diastolique, surtout si une Ig monoclonale (ou une chaîne légère monotypique) est présente dans le sérum et/ou les urines.

Étant donné que des techniques sensibles telles que l'immunofixation ne permettent pas d'identifier un composant d'Ig monoclonal chez 25% des patients atteints de LCDD/LHCDD et chez 40% de ceux ayant une HCDD, la biopsie rénale joue un rôle essentiel dans le diagnostic de MIDD et de la dysprotéïnémie associée. Elle peut être précédée de la biopsie d'un organe superficiel (glande salivaire, graisse abdominale) à la recherche d'amylose.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse immuno-histologique d'un tissu lésé, dans la plupart des cas le rein. On utilisera systématiquement une combinaison d'anticorps spécifiques des chaînes légères et lourdes d'Ig, comportant un anticorps anti- κ et un anticorps anti- λ . Quand le tissu rénal révèle le dépôt d'un seul isotype de chaîne lourde en l'absence des deux types de chaîne légère, le diagnostic de HCDD doit être fortement suspecté.

Le diagnostic de la prolifération plasmocytaire monoclonale repose sur la ponction sternale et la biopsie médullaire avec évaluation cytologique, qu'il peut être nécessaire de compléter par une étude d'immunophénotypage avec les anticorps anti- κ et anti- λ afin de démontrer la monoclonalité de la prolifération.

VI. MM ostéosclérotique (syndrome POEMS):

POEMS est un acronyme pour polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et signes cutanés (« skin changes » en anglais). Il est également dénommé syndrome de Crow-Fukase principalement au Japon (154).

Le POEMS est un syndrome paranéoplasique rare, secondaire à une dyscrasie plasmocytaire, qui touche classiquement les deux sexes avec une nette prédominance masculine et un sex-ratio égal à 2/1, L'âge moyen de diagnostic est de 50 ans (155).

Il est à l'origine d'une atteinte multisystémique variable, qui accompagne habituellement, un myélome ostéosclérosant ou un plasmocytome solitaire (156).

Le plus souvent, les cinq éléments du syndrome ne sont pas tous présents au moment du diagnostic, et les critères minimum pour établir le diagnostic sont la présence d'une neuropathie démyélinisante et axonale, associée à une gammopathie monoclonale IgG ou IgA, avec une chaîne légère qui est presque toujours lambda, et au moins 2 des 8 autres signes du syndrome : plasmocytome sclérosant, endocrinopathie, lésions cutanées, organomégalie, maladie de Castleman, anasarque, œdème papillaire ou thrombocytose (154).

Les cytokines et le facteur de croissance vasculaire endothélial pourraient jouer un rôle dans la pathogénie incomplètement élucidée.

1. Physiopathologie:

La physiopathologie reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été soulevées : la chaîne lambda, l'herpès virus humain 8, les cytokines pro-inflammatoires, le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). La chaîne légère étant quasiment toujours de type lambda, un rôle pathogène direct de celle-ci ou de ses fragments pouvait être évoqué. Toutefois il n'a pas été mis en évidence de dépôts d'immunoglobulines dans les tissus affectés ni d'activité anticorps du composant monoclonal (156).

La pathogénie du syndrome POEMS reste mystérieuse. Son association aux pathologies lympho-prolifératives et sa possible disparition après traitement radical d'un plasmocytome font évoquer l'hypothèse d'un phénomène paranéoplasique médié par un agent produit par les plasmocytes anormaux. Il en découlerait une élévation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α et IL-6) conduisant à une activation du VEGF. Ce dernier est un facteur de prolifération angiogénique et d'augmentation de la perméabilité vasculaire, actuellement considéré comme le principal facteur pathogène de l'affection (157). L'élévation du VEGF pourrait être responsable de la survenue de l'organomégalie, du syndrome œdémateux, des hémangiomes gloméruloïdes et des lésions cutanées. Il constitue également un régulateur de différenciation ostéoblastiques (158). La polyneuropathie dans le syndrome POEMS découlerait, elle aussi, directement des propriétés du VEGF. En effet une altération de la barrière sang-nerf conséquence de l'hyperperméabilité microvasculaire et un trouble de coagulation microvasculaire, tous deux induits par l'élévation du VEGF, serait à l'origine de l'atteinte neurologique. L'élévation du VEGF était également corrélée à l'importance de la prolifération et de l'hypertrophie des cellules endothéliales des vaisseaux de l'endonèvre, conduisant à leur occlusion et ainsi à l'aggravation neurologique (157). Ainsi le VEGF favorise lui-même au cours du syndrome POEMS la libération de certaines métalloprotéases Matricielles (MMP) (159), dont l'implication directe a été démontrée dans la démyélinisation survenant sur des modèles expérimentaux de la polyradiculonévrite aiguë et évoquée au cours de polyneuropathies démyélinisantes chroniques.

Le POEMS syndrome paraît, en outre, fréquemment associé à une infection par le virus HHV-8, et des produits du génome viral (IL-6 viral...) pourraient jouer un rôle déclenchant ou adjuvant dans l'expression des différentes manifestations de la maladie.

2. Manifestations cliniques:

Classiquement, le POEMS réalise, une atteinte polysystémique qui accompagne habituellement, un myélome ostéosclérosant ou un plasmocytome solitaire. Il regroupe une

neuropathie périphérique, une organomégalie, une endocrinopathie, une protéine Monoclonale et des anomalies cutanées (160).

- La polyneuropathie constitue dans l'immense majorité des cas le signe inaugural (115 ; 161). L'installation de la neuropathie est le plus souvent lente (plusieurs mois), mais elle s'effectue parfois de façon rapidement progressive sur quelques semaines. Des débuts sous la forme de poussées rémittentes isolées ont été exceptionnellement évoqués. La neuropathie débute par un déficit sensitif symétrique distal conjuguant troubles de la sensibilité superficielle et profonde (ataxie proprioceptive) avec aréflexie, le tout initialement limité aux membres inférieurs. Le trouble peut rester durablement sensitive pur avant de s'associer à un déficit moteur des membres inférieurs à début symétrique distal. Les examens complémentaires sont en faveur d'une neuropathie démyélinisante. La ponction lombaire trouve une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire dans presque tous les cas. L'électromyogramme est en faveur d'une neuropathie démyélinisante avec un ralentissement des vitesses de conduction. La biopsie neuromusculaire montre des lésions démyélinisantes segmentaires et des lésions axonales, fréquemment accompagnées d'une importante raréfaction des fibres myélinisées (162).
- L'organomégalie touche principalement le foie, les ganglions et plus rarement la rate.
- L'endocrinopathie peut se traduire par une dysthyroïdie ou par un diabète sucré, une gynécomastie, une impuissance, une aménorrhée.
- Une dyscrasie plasmocytaire est constante, La chaîne légère est quasiment toujours d'isotype lambda (155 ; 161). La chaîne lourde lorsqu'elle est isolée montre aussi souvent une IgA qu'une IgG. Cette prolifération plasmocytaire responsable de lésions osseuses condensantes ou mixtes associant une ostéolyse centrale avec une ostéocondensation périphérique, exceptionnellement lytiques pures. En cas de lésions multiples, l'aspect le plus typique est constitué de multiples nodules condensants de taille variable siégeant sur le bassin, le rachis, les côtes ou le crâne.
- Les signes cutanés les plus fréquents sont l'hyperpigmentation, l'hypertrichose, et la sclérodermie.

D'autres manifestations sont possibles, parmi lesquelles:

- Le syndrome œdémateux qui se manifeste principalement par des œdèmes des membres inférieurs. Il peut être plus diffus se présentant sous la forme d'une anasarque avec ascite, épanchement pleural et parfois péricardique (156).
- L'œdème papillaire est fréquent. Il est souvent asymptomatique mais il est facilement détecté par un simple fond d'œil (163).
- L'hippocratisme digital est habituellement observé chez les patients ayant une forme particulièrement complète du syndrome (155).
- Les signes généraux comportent amaigrissement, asthénie, fièvre et sueurs (155 ; 161).
- Une thrombocytose est présente chez 54 à 88 % des patients, une polyglobulie chez 12 à 20 % (155 ; 161).
- L'atteinte rénale, dont la fréquence est mal précisée, se manifeste par une insuffisance rénale qui est le plus souvent modérée (164). Toutefois, elle peut nécessiter une hémodialyse. Il peut exister une protéinurie de faible taux, ainsi qu'une hématurie microscopique.
- Une hypertension artérielle pulmonaire et des thromboses artérielles étaient présentes dans respectivement 25 et 20 % des 20 patients ayant un syndrome POEMS suivis durant 10 (165).
-

3. Diagnostic:

Devant des manifestations cliniques évoquant un syndrome POEMS, un bilan initial sera envisagé afin de poser le diagnostic.

Outre des examens cliniques généraux (organomégalie, adénopathie, anasarque, etc.) et cutanés (angiomes gloméruloïdes, mélanodermie, acrosyndrome, épaissement scléreux, etc.) détaillés, un certain nombre d'examen complémentaires sont recommandés pour le bilan initial d'un syndrome POEMS.

La recherche d'une dyscrasie plasmocytaire passe tout d'abord par la mise en évidence d'une gammopathie monoclonale. L'électrophorèse des protéines sériques peut montrer un pic étroit

mais, même en son absence, une immunofixation sanguine et urinaire doit être demandée car le composant monoclonal est souvent en faible quantité (le plus souvent inférieur à 3g □ dl) ou constitué seulement d'une chaîne légère. La chaîne légère est quasiment toujours d'isotype lambda, son absence étant de nature à remettre en cause le diagnostic de syndrome POEMS. La chaîne lourde lorsqu'elle est isolée, montre aussi souvent une IgA ou une IgG. Le myélogramme et □ ou la biopsie ostéomédullaire montrent peu fréquemment un envahissement plasmocytaire. En effet une plasmocytose >10% ne s'observe que dans 20% des cas. En l'absence de composant monoclonal, le diagnostic d'une prolifération plasmocytaire monoclonale peut être étayé par la biopsie dirigée d'une lésion osseuse. Des lésions ostéosclérotiques ou en fait souvent mixtes, avec lyse centrale et condensation périphérique sont en effet présentes chez 95% des patients. Elles sont le plus souvent multiples. Outre les classiques radiographies du squelette, un scanner en fenêtres osseuses peut être réalisé pour faciliter leur détection.

La numération formule sanguine et plaquettes peut objectiver une thrombocytose ou une polycythémie.

Le dosage du VEGF doit être systématique. Son taux est considéré comme élevé au-delà de 500pg □ ml.

Sur le plan endocrinologique, outre l'interrogatoire sur les menstruations et la fonction sexuelle, on effectue un dosage de testostérone, œstradiol, TSH, cortisol plasmatique, LH, FSH, prolactine, ACTH et un test au synacthène. Un dépistage du diabète, avec glycémie à jeun et hémoglobine glyquée, est systématique, mais compte tenu de sa fréquence un diabète isolé ne pourrait suffire à établir l'existence d'une atteinte endocrinienne.

L'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire et d'une dysfonction systolique ventriculaire droite sont dépistées par échographie. Enfin des épreuves fonctionnelles respiratoires sont utiles pour identifier une insuffisance respiratoire restrictive.

Dispenzieri et al. ont établi une liste de critères diagnostiques censés écarter des diagnostics différentiels hématologiques de type gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple, une maladie de Waldenström ou encore amylose systémique primaire, et de porter rapidement le diagnostic de syndrome POEMS (166).

Le diagnostic repose sur l'association indispensable de deux critères majeurs (polyneuropathie et la dyscrasie plasmocytaire), d'un critère majeur supplémentaire parmi les lésions ostéosclérotiques, la maladie de castelman et l'élévation du VEGF. Un critère mineur doit enfin également être associé, parmi lesquels l'organomégalie, l'endocrinopathie, les anomalies cutanées, le syndrome œdémateux, l'œdème papillaire, la thrombocytose ou la polycythémie.

**Tableau IV: critères diagnostiques du syndrome POEMS proposés par
Dispenzieri (166).**

Critères obligatoires

Polyneuropathie (typiquement démyélinisante)

Gammopathie monoclonale (habituellement toujours lambda)

Critères majeurs

Maladie de Castleman

Lésions osseuses ostéocondensantes

Augmentation du VEGF

Critères mineurs

Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie ou lymphadénopathie)

Syndrome oedémateux (oedèmes périphériques, épanchement pleural ou ascite)

Endocrinopathie (surrénale, thyroïde, hypophyse, gonades, parathyroïde, pancréas ; l'atteinte isolée de la thyroïde ou la seule présence d'un diabète ne permettent pas de remplir le critère d'endocrinopathie)

Anomalies cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiome gloméruloïde, acrocyanose, ongles blancs, flush)

OEdème papillaire

Thrombocytose ou polyglobulie

Autres critères

Hippocratisme digital, amaigrissement, sueurs, hypertension artérielle pulmonaire, syndrome restrictif pulmonaire, accident thrombotique, diarrhée, diminution de la vitamine B12

Le diagnostic de POEMS sera retenu s'il existe

les deux critères obligatoires

un des trois critères majeurs

un des six critères mineurs

VEGF: vascular endothelial growth factor.

deuxième partie: les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.

IV. Les thérapies ciblées :

1. Généralités :

Les thérapies ciblées (TC) constituent depuis une dizaine d'année une ouverture intéressante dans de nombreux cancers, en situation adjuvante, néoadjuvante ou palliative (167).

Le développement de ces nouveaux médicaments à mécanisme d'action original, leur administration simplifiée, souvent par voie orale et un profil d'effets secondaires particuliers, différents de la chimiothérapie (CT) antitumorale classique les ont fait rentrer dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs tumeurs en association avec la chimiothérapie le plus souvent (168).

Les Thérapies Ciblées se différencient des chimiothérapies traditionnelles par leur spécificité. En effet là où un anticancéreux classique se contente d'agir de manière non sélective sur toutes les cellules de l'organisme en induisant une toxicité élevée, les TC agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant les mécanismes de conversion d'une cellule normale en cellule tumorale (169). Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de transformation néoplasique a permis l'avènement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogenèse (170). De par leur ciblage, les TC limitent les effets indésirables même si aucune thérapeutique n'est exempte à l'heure actuelle, de toxicité. Les oncologues médicaux se sont rapidement adaptés à leur utilisation quotidienne, avec la gestion de toxicités cutanées, digestives, cardiovasculaires, pulmonaires et thyroïdiennes, relativement différentes de celles observées dans la CT classique (171).

Les progrès dans le domaine de la biologie ont toujours été le support de la découverte de nouveaux anticancéreux. C'est la découverte des propriétés de la molécule d'ADN notamment sa réplication qui a permis le développement des premières chimiothérapies. La cellule cancéreuse toute entière était alors la cible des traitements. L'effet bénéfique attendu

se basait sur les caractéristiques principales d'une cellule tumorale : forte prolifération cellulaire et faible pouvoir de réparation.

Ainsi les premières chimiothérapies ciblaient sans distinction toutes les cellules en division. Les cellules cancéreuses y étaient plus sensibles que les cellules saines de par leur taux de division très élevé. Grâce aux progrès récents dans le domaine de la biologie cellulaire nous disposons de moyens permettant d'identifier les différents éléments qui assurent le fonctionnement de la cellule. Cela a permis de mettre en lumière l'importance de certaines molécules dans les phénomènes de multiplication, différenciation, survie cellulaire et d'invasion chez les cellules malignes (172). Les tissus sains étant de cette manière, moins touchés. Contrairement à la CT conventionnelle, les TC sont des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires de type récepteur, gènes ou des protéines qui jouent un rôle dans la cancérisation et la prolifération tumorale (173).

Les TC sont de plus en plus couramment utilisées en cancérologie en raison de leur efficacité, y compris contre des tumeurs résistantes à la CT conventionnelle (174). Selon leur nature et leur mode d'action, ces molécules vont s'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale où elles feront partie de schémas utilisant conjointement la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la radiothérapie. De ce fait, le nombre de schémas thérapeutiques possibles devient élevé et le profil biologique de chaque tumeur oriente la décision thérapeutique vers un traitement de plus en plus personnalisé.

Les thérapeutiques ciblées sont classées selon leur mode d'action :

- Thérapies ciblant la cellule tumorale
 - Inhibiteurs de la transduction du signal
 - Inhibiteurs des histones déacétylases
 - Inhibiteurs du protéasome
- Thérapies ciblant l'environnement tumoral
 - Inhibiteurs de l'angiogenèse
- Thérapies ciblant les voies apoptotiques

2. Le concept de cible:

Les progrès en biologie moléculaires ont permis, ces dernières années, d'identifier différentes anomalies moléculaires dans les cancers. Ces anomalies, touchant les cellules cancéreuses, sont autant de cibles thérapeutiques (175).

La définition de cibles dans le processus métastatique a été une étape majeure. Les TC sont des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse. C'est un traitement à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse (176).

Au premier abord, toute molécule protéique, nucléique ou lipidique présente dans une cellule tumorale peut être considérée comme une cible. Ce sont des cibles théoriques. Elles ne possèdent cependant pas toutes le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme intéressante il faut qu'elle soit exprimée par une forte proportion de cellules tumorales (177). On peut distinguer les cibles dites passives qui n'ont aucune fonction ou alors une fonction minimale et les cibles actives qui ont au contraire un rôle clé au sein de la cellule tumorale. L'inhibition de cibles actives a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule.

3. L'oncogenèse :

On appelle oncogenèse la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Le nom de « thérapeutique ciblée » fait référence au ciblage de l'oncogenèse. Chaque tumeur présente une histoire naturelle qui lui est propre et des altérations oncogéniques caractéristiques, qui vont définir autant de cibles potentielles pour l'activité de molécules nouvelles (172).

Les différentes observations menées ces vingt dernières années sur les tumeurs montrent des propriétés communes à toutes les cellules tumorales qui les différencient des cellules saines (178).

Une cellule saine reçoit continuellement des signaux provenant de cellules voisines ou de molécules diffusibles comme les facteurs de croissance ou les hormones. Ces différents

signaux sont reçus par la cellule et vont modifier son comportement en fonction des besoins de l'organisme (phénomènes de prolifération, état de quiescence, différenciation ou apoptose). Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales dans la mesure où elles deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont présenter un comportement autonome et indépendant. Elles vont acquérir de nouvelles fonctionnalités permettant de proliférer indéfiniment et d'envahir les tissus à distance.

Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse ont été répertoriés par Hanahan et Weinberg en 2011 (178) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;
- Perte du contrôle du cycle cellulaire ;
- Perte des capacités de mort cellulaire programmée (apoptose) ;
- Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires ;
- Développement des capacités d'invasion et de métastase ;
- Mise en place d'une angiogenèse spécifique à la tumeur ;
- Dérégulation du métabolisme énergétique de la cellule ;
- Contournement du système immunitaire ;
- Instabilité et mutations du génome ;
- Inflammation.

La défaillance des capacités de réparation de l'ADN sont à corrélées avec ces mécanismes. Chacun de ces mécanismes peut potentiellement être ciblé par une molécule appartenant à la classe des TC.

Une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse, a permis l'avènement de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de ce processus de transformation néoplasique. Dans le but d'assurer une meilleure sélectivité thérapeutique et d'atténuer les effets toxiques des thérapeutiques moins sélectives comme la CT conventionnelle.

4. Le mode d'action des thérapeutiques ciblées :

4.1. Thérapies ciblant la cellule tumorale :

4.1.1. inhibiteurs de la transduction du signal :

Le signal de transduction correspond à l'ensemble du processus général par lequel les cellules perçoivent un changement dans leur environnement. Les principales étapes du signal de transduction sont la reconnaissance de signaux moléculaires à la surface de la cellule, la transmission du signal à travers le cytoplasme et le noyau, et la modulation de l'activité des gènes. La voie de transduction du signal cellulaire est primordiale pour le processus d'oncogenèse. Diverses thérapeutiques ciblées ont été développées afin d'inhiber le signal de prolifération cellulaire au cours des différentes étapes de la transduction (179).

Les approches thérapeutiques développées visent soit à bloquer la signalisation au niveau extracellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de croissance ou contre la partie extracellulaire du récepteur membranaire, soit à bloquer la signalisation intracellulaire à l'aide d'inhibiteurs de phosphorylation, agissant sur la partie intracellulaire du récepteur ou au niveau de protéines intracellulaires intermédiaires impliquées dans la cascade de signalisation (180).

4.1.2. Inhibiteurs des histones déacétylases :

Les inhibiteurs des histones déacétylases (iHDAC) est une nouvelle classe thérapeutique prometteuse ciblant la régulation épigénétique du cancer. Les données in vitro indiquent une activité anti-tumorale importante liée à la réexpression de gènes anti-oncogéniques et aux réactivations des voies apoptotiques et de différenciation (181).

Le profil d'expression d'un gène est dépendant de l'accessibilité sur l'ADN de différents facteurs de transcriptions et enzymes.

L'acétylation des histones favorise la relaxation de l'ADN et l'accessibilité de la machinerie de transcription, elle est sous la dépendance d'un couple d'activités enzymatiques, histone acétyl-transférase (HAT) et histone déacétylase (HDAC).

Les (iHDAC) inhibent le processus de déacétylation des protéines histones, ce qui a pour conséquence la régulation de l'expression des gènes dont ceux codant pour la survie cellulaire ou l'apoptose (182).

4.1.3. Inhibiteurs du protéasome :

Le protéasome, ou ubiquitine protéasome, est un complexe enzymatique multicatalytique, dont le rôle principal est la dégradation de protéines qui interviennent, entre autres, dans la régulation du cycle cellulaire (telles que p53, p21 et p27). Ainsi, un grand nombre de protéines intracellulaires représentent des substrats pour le protéasome, en particulier celles impliquées dans l'apoptose, l'angiogenèse, la transcription de facteurs de croissance, la production de récepteurs de facteurs de croissance et de molécules de signalisation (183). Au cœur de ce complexe enzymatique se situe l'unité 26S, une protéase dépendante de l'adénosine triphosphate, qui est responsable de la dégradation de ces nombreuses protéines, notamment impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire. Ainsi, un défaut de régulation de ces protéines clés peut stimuler la prolifération cellulaire, la croissance tumorale, l'angiogenèse et favoriser la survenue de métastases (184).

Expérimentalement, l'inhibition pharmacologique du protéasome induit, in vivo, la mort des cellules tumorales. Les cellules tumorales paraissent plus sensibles à cette inhibition que les cellules saines (185).

C'est pourquoi l'inhibition de ce protéasome a requis une attention particulière depuis ces dernières années, comme nouvelle approche potentielle de thérapies ciblées.

4.2. Thérapies ciblant l'environnement tumoral :

4.2.1. Inhibiteurs de l'angiogenèse :

À partir de 2-3 mm de diamètre (distance de diffusion passive), le développement d'une tumeur nécessite la formation de néo-vaisseaux. L'importance de l'angiogenèse dans le développement et la survie des cellules tumorales a été mise en évidence par les travaux de Folkman. La néo-angiogenèse est donc une étape clé pour le développement de toute tumeur, y compris dans ses stades les plus précoces, ce qui en fait une cible de choix dans la recherche

actuelle. Les agents angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales, cellules constitutives des vaisseaux sanguins. Ils n'éradiquent pas la tumeur mais contrôlent sa croissance. Ceci explique pourquoi ils doivent être utilisés comme adjuvants d'un médicament cytotoxique (chimiothérapie classique), ou en relais, pour stabiliser une maladie résiduelle minimale (186).

Choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique présente de nombreux avantages :

- L'angiogenèse est un phénomène caractéristique de toutes les tumeurs. De ce fait, la mise au point de molécules efficaces peut théoriquement permettre une efficacité dans tous les types tumoraux
- Les cellules de l'endothélium vasculaire ne présentent pas de résistances naturelles ou acquises aux agents pharmacologiques, contrairement aux cellules cancéreuses
- Un effet thérapeutiques basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité permet d'envisager une meilleure tolérance.
- la possibilité de combiner les médicaments de chimiothérapie conventionnelle avec les agents anti-angiogenèse.

Il existe un équilibre fragile entre facteur pro-angiogénique (VEGF et FGF, TGF α et β) et facteur anti-angiogénique (angiostatine, endostatine, thrombospondine et interféron α). La surexpression des facteurs pro-angiogéniques va entraîner un switch angiogénique permettant de passer de la phase dormante avasculaire à la phase vasculaire avec un potentiel métastatique grandissant. Chaque étape de la progression tumorale est dépendante de cet équilibre : l'intravasation des cellules tumorales et l'angiogenèse secondaire (micrométastases dormantes et métastases symptomatiques) en dépendent. Un des facteurs de croissance majeurs pour la cellule endothéliale est le VEGF (187).

Les VEGF sont produits par les cellules tumorales, sont libérés dans l'espace extracellulaire et se fixent sur l'endothélium péri-tumoral. Plusieurs facteurs déclenchent leur production (188) :

- L'hypoxie tumorale

- L'activation d'oncogène ou des mutations de gènes suppresseurs
- Les cytokines inflammatoires (IL-1alpha, IL-6)
- Les facteurs de croissance (TGF-alpha, TGF-beta, PDGF, FGF...)

Plusieurs approches thérapeutiques ont été étudiées afin d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur, par l'interruption de certaines étapes essentielles de l'angiogenèse ou par la destruction d'un réseau néovasculaire déjà formé (189 ; 190) :

- Les inhibiteurs du VEGF : L'activité du VEGF est inhibée par l'utilisation d'un anticorps neutralisant son influence sur le récepteur(191), ou bien par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase(192).
- Les immunomodulatory drugs (IMiD): L'effet antiangiogénique des IMiD passe par la modulation de facteurs chimiotactiques impliqués dans la migration des cellules endothéliales (TNF- α , VEGF, β - FGF), et implique la voie de signalisation PI3 Kinase/Akt (193).
- d'autres stratégies thérapeutiques visant l'inhibition directe ou indirecte du VEGF par le biais de divers autres modulateurs de son expression tels : HER-1 et HER-2, COX-2 ou le facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1) (194).

La surexpression de VEGF est corrélée à différents facteurs de pronostic négatif (195):

- augmentation de la taille de la tumeur primitive
- métastase à distance
- faible réponse à la chimiothérapie
- baisse de la survie globale

4.3. Thérapies ciblant les voies apoptotiques :

La cellule cancéreuse se caractérise par une altération fréquente du contrôle de la mort cellulaire programmée, notamment via l'altération ou la déficience de molécules de la voie apoptotique. La restauration de cette voie est donc une cible importante de la recherche anticancéreuse.

Une apoptose des cellules tumorales peut, en théorie, être obtenue en interférant avec les systèmes de transduction intracellulaires, la stimulation des récepteurs de mort cellulaires, la stimulation d'enzymes ou l'introduction de molécules proapoptotiques.

Les stratégies pro-apoptotiques peuvent utiliser les voies suivantes :

- la stimulation directe des facteurs pro-apoptotiques
- l'introduction de molécules anti-apoptotiques
- la restauration des fonctions de gènes anti-oncogènes

C'est donc une cible importante qui a été suivie par de nombreux laboratoires de recherche.

V. Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires :

1. Thalidomide :

1.1 Généralités :

Initialement commercialisé dans les années 1950 comme traitement sédatif-hypnotique et comme antiémétique chez la femme enceinte, le thalidomide est à l'origine du plus grand scandale de sécurité sanitaire de ces cinquante dernières années. Responsable de très graves malformations chez le fœtus, ce médicament fut retiré du marché en 1961. On estime que près de 12 000 enfants ont été victimes du thalidomide dans une quarantaine de pays ; 4 000 n'ont pas survécu (196 ; 197 ; 198 ; 199). Au début des années 1990, l'hypothèse de l'inhibition de l'angiogenèse par le thalidomide, à l'origine de son action tératogène, était confirmée (200).

L'avancée des connaissances médicales en termes de physiopathologie des cancers et, en particulier, la corrélation entre l'activité anti-angiogenèse du thalidomide et l'importance de la vascularisation dans le développement des cellules tumorales a redonné un regain d'intérêt thérapeutique à cette molécule(201). Le thalidomide a montré une efficacité dans des hémopathies pour lesquelles une angiogenèse excessive avait été décrite. Outre son action anti-angiogénique, elle agit également comme un modulateur de la réponse immunitaire et de

l'adhésion cellulaire (202). Ainsi le thalidomide, médicament honni, est devenu près d'un demi siècle plus tard un élément de l'arsenal thérapeutique en hématologie.

Le thalidomide est une molécule potentiellement toxique, la prescription et la dispensation sont soumises à des contraintes très strictes fixées par le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) dans le but de sécuriser leur utilisation (201).

L'avenir est représenté par le développement des analogues du thalidomide et leur utilisation clinique dans la prise en charge des cancers et des maladies où l'angiogénèse joue un rôle clé.

1.2 Mécanismes d'action :

Les mécanismes d'action sont maintenant bien connus, multiples, ils combinent des effets immunomodulateurs, antiangiogéniques et de modulation de nombreuses cytokines, particulièrement le tumor necrosis factor-alpha (TNF α).

1.2.1 Le thalidomide agit sur les molécules d'adhésion :

Dans l'environnement médullaire, les phénomènes d'adhésion augmentent la survie, la prolifération et la chimiorésistance des cellules tumorales, par des effets directs sur les cellules tumorales ou stromales, ou indirects en modulant la sécrétion de nombreuses cytokines et de NF-kB (nuclear factor-kappa B) (203 ; 204 ; 205). Le thalidomide diminue l'expression de certaines molécules impliquées dans l'adhésion intercellulaire et l'interaction matrices-cellules. Les principales molécules concernées sont la E-selectin, VCAM (vascular cell adhesion molecule), ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule 1*) (206) et PECAM (*platelet/endothelial cell adhesion molecule - CD31*). Ce mécanisme modifie les phénomènes de transmigration et d'adhésion des monocytes sur les cellules endothéliales, les interactions entre les cellules endothéliales elles-mêmes, et diminue les interactions entre les lymphocytes T (206). Le thalidomide pourrait aussi inhiber l'adhésion cellulaire en réduisant l'expression de la cyclooxygénase-2 (cox-2), une enzyme qui convertit par oxydation l'acide arachidonique en prostaglandines et d'autres éicosanoïdes (207). Cox-2 affecte l'adhésion à la matrice extracellulaire en modifiant l'équilibre entre les métalloprotéinases (MMP) de la

matrice et leurs inhibiteurs (TIMP, *tissue inhibitor metalloproteinase*), favorisant la migration métastatique et l'invasion tumorale locale (208). Enfin, le thalidomide inhibe le tumor necrosis factor alpha (TNF α), qui induit la surexpression de molécules d'adhésion par les cellules tumorales et stromales de la moelle osseuse (209).

1.2.2 Le thalidomide module l'expression de multiples cytokines :

a. Thalidomide et TNF α :

L'effet anti-TNF a du thalidomide est bien établi (203,205). Principalement secrété par les monocytes et les macrophages, le TNF a est un facteur clé dans la régulation d'autres cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion leucocytaires. Différentes études ont montré une inhibition de la voie de signalisation intracellulaire et de l'expression de l'ARN messenger du TNF α , même si dans certaines conditions expérimentales, une stimulation semble possible (203).

b. Thalidomide et interleukines (IL) :

Le thalidomide diminue de façon dose-dépendante la synthèse de nombreuses interleukines, IL-1 α et β , IL-6 et IL-12. La synthèse de l'IL-8, principalement libérée par les cellules endothéliales, est indirectement diminuée par le thalidomide, par l'intermédiaire de son action sur le TNF α . Le thalidomide augmente la production de l'IL-4 et de l'IL-5. Concernant l'IL-2 et l'interféron gamma (IFN γ), les résultats sont conflictuels, leur production étant diminuée ou augmentée selon les conditions.

1.2.3 Les propriétés antiangiogéniques du thalidomide:

Dès le début des années 1970, les travaux de Judas Folkman ont mis en lumière l'importance de l'angiogenèse dans la croissance et la dissémination métastatique des tumeurs. L'étude de l'angiogenèse passe soit par l'étude des cytokines ou facteurs de croissance proangiogéniques, soit par l'évaluation de la densité en microvaisseaux (DMV) (immunohistochimie sur tissu tumoral ou sur la moelle osseuse) (203).

Le thalidomide inhibe les deux principales cytokines proangiogéniques que sont le bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) (210), mais également la cox-2 qui induit l'expression de VEGF, bFGF, TGF β (*transforming growth factor-béta*), et d'IL-6 (207). Cependant, il n'a pas été observé de corrélation entre la

réduction de l'angiogenèse et la réponse au thalidomide, du fait peut-être de l'absence d'effet rétroactif sur des lésions déjà constituées.

1.2.4 Le thalidomide a une action sur le complexe NF-Kb (*Nuclear factor kappa B*):

La protéine NF-kB est un facteur transcriptionnel ayant une place centrale dans la réponse inflammatoire, notamment sur la voie de signalisation du TNF α , et dans de nombreux mécanismes de défense à la fois cellulaires et humoraux (203 ; 205). L'activation du complexe NF-kB peut avoir un effet pathogénique, tel que la suppression de l'apoptose ou une implication dans la régulation de la croissance cellulaire (211). Le thalidomide est un inhibiteur de l'activité de la protéine IKK (I κ B kinase). Une conséquence est la régulation négative de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la réponse immune, dans l'angiogenèse et dans la réponse anti-inflammatoire, tels que les gènes de l'IL-8, l'IL-12 et le TNF α .

1.2.5 Le thalidomide altère différentes fonctions des leucocytes:

Le thalidomide diminue la capacité de phagocytose des monocytes et des polynucléaires, et le chimiotactisme des polynucléaires. Il modifie le ratio lymphocytaire T circulants chez le sujet sain, diminuant les cellules T « helper » et augmentant les cellules T « suppresseurs » (212). Il favorise un « switch » de la réponse cellulaire de type Th1 vers une réponse de type Th2 (213). Dans le MM, le thalidomide augmenterait le nombre et la fonction des cellules NK présentant le phénotype CD3-CD56+, à l'origine d'une immunité antitumorale (214).

1.2.6 Le thalidomide bloque la croissance, la survie et la mise en cycle des cellules tumorales:

Le thalidomide peut bloquer la prolifération tumorale par arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou en induisant l'apoptose (215). Dans le MM, cet effet est dose-dépendant, majoré en présence de dexaméthasone et observé dans des lignées chimiorésistantes (215). Il implique une inhibition de la voie de signalisation de l'IL-6 (diminution de la voie des MAPK (*ras-dependent mitogen-activated protein kinase*) et activation de celle des RAFTK (*related adhesion focal tyrosine kinase*)) (216). Le thalidomide modifie de façon variable l'expression de la protéine p21, pouvant engager les cellules dans le cycle vers l'apoptose ou les bloquer en phase G1 (215). Il inhibe l'*insulin like growth factor 1* (IGF-1), qui est un facteur de

croissance et de survie majeur des cellules myélomateuses (217), permettant l'augmentation de l'expression de la protéine proapoptotique Bad (218).

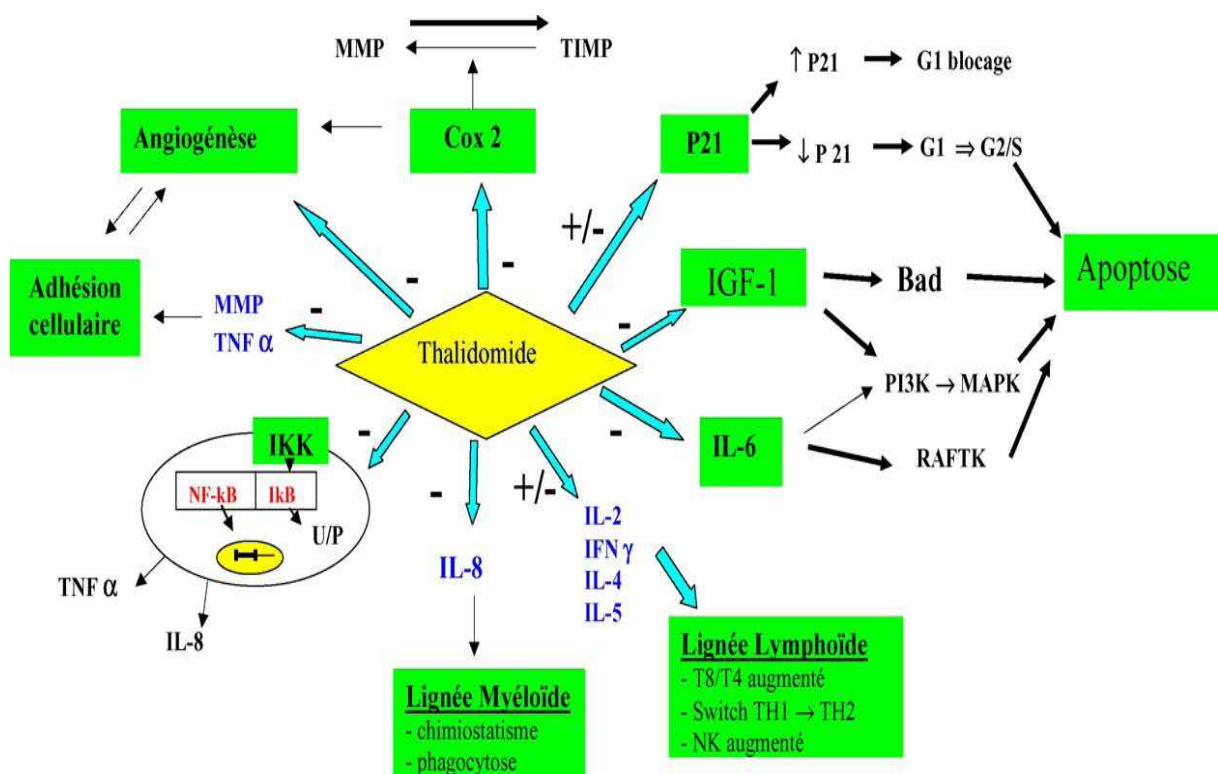


Figure 8: principaux modes d'action de la thalidomide (219).

1.3 Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires:

1.3.1 Myélome multiple:

a. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles pour une intensification) :

- Melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) :

Les patients âgés de plus de 65 ans représentent plus de 60 % des nouveaux patients diagnostiqués avec un MM. Le traitement de référence des sujets âgés n'a que peu évolué depuis 1960, à savoir le protocole oral melphalan-prednisone (MP). L'arrivée des nouveaux agents a permis d'envisager de nouvelles stratégies de traitement accessibles à cette population.

Fin 2007, les résultats concordants de trois études indépendantes comparant MPT à MP ont bouleversé la prise en charge du MM: MPT est devenu le nouveau traitement de référence des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles à la greffe), (autorisation de mise sur le marché [AMM] européenne : avril 2008).

L'étude italienne de Palumbo et al. a montré la supériorité de MPT chez 255 sujets âgés de 60 à 85 ans, en termes de réponses partielles (RP : Réduction ≥ 50 % du composant monoclonal sérique et ≥ 90 % du composant monoclonal urinaire ou $< 0,20$ g/24 h) (76 versus 47,6 %) de réponses complètes (RC : RC Immunofixation sérique et urinaire négatives avec plasmocytose médullaire ≤ 5 % et disparition de tout plasmocytome des tissus mous) (15,5 versus 7,2 %), et de survie sans progression (SSP) (21,8 versus 14,5 mois pour un suivi médian de 38,1 mois) (220 ;221). Aucune différence de survie globale (SG) n'a pu être démontrée (45 versus 47,6 mois), la survie du bras MP étant particulièrement longue, conséquence probable du recours aux nouveaux agents en seconde ligne.

Le protocole de l'intergroupe francophone du myélome (IFM) 99-06 a évalué MP, MPT et une semi intensification (melphalan 100mg/m² avec autogreffe) chez 447 patients âgés de 65 à 75 ans (222). Le schéma de MTP était légèrement différent de l'étude italienne avec une dose moyenne de thalidomide de 200 mg/j (maximum 400 mg/j). Par comparaison à MP,

MPT a permis un gain de RP (76 versus 35 %), de RC (13 versus 2 %), un allongement de la SSP (27,5 versus 17,8 mois) et pour la première fois depuis 40 ans une amélioration de la SG (51,6 versus 33,2 mois pour un suivi médian de 51,5 mois). Les SSP et SG du bras MPT étaient plus longues que celles du bras semi-intensif (respectivement de 19,4 et 38,3 mois) alors qu'aucune différence n'était notée entre MP et traitement semi-intensif.

Les résultats du troisième essai mené par l'IFM (Intergroupe francophone du myélome) chez 232 patients de plus de 75 ans avec des doses réduites de melphalan et de thalidomide (100 mg/j) étaient également en faveur de MPT confirmant le gain de SG (45,3 versus 27,7 mois) (223). Une étude plus récente rapporte des résultats similaires mais sans bénéfice de SG avec une toxicité accrue liée à des posologies initiales trop fortes de melphalan et de thalidomide (224).

Dans ces études, la toxicité de MPT s'est avérée plus importante que celle de MP.

- Cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone :

La combinaison de cyclophosphamide, de thalidomide et de dexaméthasone (CTD) est préférée dans les centres du Medical Research Council au Royaume-Uni et semble démontrer un bon rapport efficacité/tolérance dans le MM du sujet âgé. Dans un essai randomisé de phase 3 (MRC IX), le CTD a permis d'obtenir un taux de réponse globale élevé (82,5 %), incluant un taux de très bonne réponse partielle et complète de 47,5 % et 22,5 %. Les patients ayant bénéficié d'un traitement par CTD avaient une SG allongée de près d'un an. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les essais sur l'association MPT de l'IFM, ce qui permet d'élargir le champ des traitements de première ligne dans le MM du sujet âgé (225).

b. Traitement de première ligne des sujets jeunes (< 65 ans) :

Grâce à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la chimiothérapie intensive est devenue, à la fin des années 1990, le traitement de référence des sujets jeunes atteints de MM, sans comorbidité majeure. Le traitement intensif comporte classiquement trois étapes : une chimiothérapie d'induction afin de réduire la masse tumorale avant intensification et de

recueillir les cellules souches hématopoïétiques nécessaires à la greffe, l'intensification proprement dite dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe, puis un traitement post-greffe encore controversé visant à renforcer et maintenir la réponse.

- Traitement d'induction :

Classiquement le schéma vincristine-adriamycine-dexaméthasone (VAD) constituait le traitement d'induction de référence. L'association thalidomide (200 mg/j) dexaméthasone (40 mg/j) j1-j4, j9-j12, j17-j20 pour les deux premiers cycles puis j1-j4 pour les cycles suivants tous les 28 jours) améliore des taux de réponses par comparaison à la dexaméthasone seule et au VAD. Ce schéma d'induction est maintenant autorisé aux États-Unis en première ligne.

- Traitement d'entretien :

L'objectif du traitement d'entretien est de prolonger la durée de la réponse obtenue après intensification-autogreffe, et d'améliorer la SG. Les IMiDS ont été les agents les plus étudiés en entretien, étant donné leur facilité d'administration orale et leur activité antimyéломateuse bien établie.

Un traitement par faibles doses de thalidomide (200 mg/j) après greffe permet ainsi d'augmenter le taux de RC + TBRP (très bonnes réponses partielles : Immunofixation positive avec électrophorèse négative ou réduction ≥ 90 % du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire $< 0,10$ g/24 h) de (55 à 67 %), d'en prolonger la durée et d'améliorer la SG (de 77 à 87 % à quatre ans) (226). Le thalidomide est toutefois difficile à maintenir au long cours du fait de sa toxicité neurologique.

c. Traitement du myélome réfractaire ou en rechute:

Le thalidomide peut être prescrit, pour les MM réfractaires et/ou en rechute après une ligne de traitement avec agent alkylant. À fortes doses (200 à 800 mg/j), en monothérapie orale, le thalidomide donne environ 30 % de RP, résultats inespérés dans le cas de MM en rechute déjà traités à plusieurs reprises. Les réponses sont rapides (inférieures à deux mois), avec de nombreux effets secondaires (227). Malgré l'absence d'étude randomisée, l'association

thalidomide-dexaméthasone est préférée à la monothérapie (227): elle permet avec une plus faible dose de thalidomide (100 à 200 mg/j) de majorer le taux de réponses (de l'ordre de 50 %) et de diminuer la toxicité.

1.3.2 Amylose AL :

L'objectif du traitement de l'amylose AL se limite actuellement à obtenir la réduction rapide de la production des CL amyloïdogènes en supprimant la prolifération monoclonale sous-jacente. Le traitement de référence actuel en première intention repose sur l'association melphalan-dexaméthasone, dont l'efficacité est similaire au traitement intensif suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, avec une toxicité moindre. Le recours aux nouvelles molécules utilisées dans le traitement du myélome multiple, pourrait permettre d'accroître encore la survie des patients (228).

- Thalidomide-dexaméthasone :

Cette association a été utilisée dans l'amylose AL en seconde ligne de traitement après l'échec des chimiothérapies usuelles. La dose initiale est de 100 mg par jour avec possibilité d'adaptation des posologies entre 50 à 200 mg par jour. Cette association a permis une réponse clonale dans 48 % des cas avec 19 % de rémission complète. Le temps médian de réponse était de 3,6 mois et des effets indésirables sévères étaient identifiés chez 65 % des patients ; aucune mortalité liée au traitement n'était rapportée. Si Tdex était utilisé dans les suites d'une autogreffe (229), il permettait d'augmenter le taux et l'importance de la réponse.

1.3.3 syndrome POEMS:

La thalidomide a été utilisée avec succès chez 2 patients ayant un syndrome POEMS (230). Son rapport bénéfice/risque dans le POEMS demande à être confirmé.

1.4 Effets secondaires :

Le thalidomide est une molécule potentiellement toxique. La tératogénicité est l'effet secondaire le plus redouté, mais les effets secondaires les plus fréquents dans les conditions d'utilisations actuelles sont d'ordre neurologiques (sommolence, neuropathie), gastro-intestinaux, thrombogènes, et dermatologiques (231). Ils imposent des précautions en termes de dispensation et de suivi thérapeutique. D'autres effets secondaires sont décrits, généralement plus rares et facilement gérés en pratique clinique.

La tératogénicité du thalidomide peut s'exprimer avec une prise unique de 100 mg chez la femme enceinte, dès le 20^e jour suivant la conception. Elle serait liée à l'interférence du thalidomide sur les chaînes d'ADN riches en guanine. À la naissance, les malformations observées peuvent être diverses : phocomélies, absence ou formation incomplète des membres, de la face (oreilles ou yeux) ou des organes internes (par exemple, malformation cardiaque congénitale).

Le thalidomide provoque le plus souvent des neuropathies périphériques axonales, distales, d'abord sensibles puis plus tardivement motrices. Ces neuropathies surviennent dans 20 à 50 % des cas chez les patients traités depuis plus de 6 mois (232). Le risque est augmenté chez les patients âgés, les femmes, ceux ayant une neuropathie préexistante ou traités concomitamment par des médicaments neurotoxiques (vincristine, cisplatine, paclitaxel) et lorsque la dose cumulée de thalidomide excède 50 g. La toxicité neurologique du thalidomide serait liée à la capacité d'élimination de la molécule. Ainsi les acétyleurs lents seraient plus exposés. Cette toxicité impose un suivi particulier du traitement, notamment par la réalisation d'un électromyogramme (EMG) au moment de l'initiation du traitement puis tous les 6 à 12 mois ensuite. L'apparition d'une neurotoxicité impose au clinicien d'évaluer la balance bénéfice risque (en particulier dans le cas du myélome), d'autant qu'un arrêt précoce de thalidomide augmente les chances de récupération neurologique du patient.

Outre les neuropathies périphériques, le thalidomide entraîne dans plus de 60 % des cas l'apparition d'une sédation et d'une somnolence. Cet effet secondaire peut être atténué en administrant le médicament en une prise au coucher. Une asthénie est rapportée dans 20 à 50 % des cas dans les 2 mois après l'initiation du traitement. La constipation sous thalidomide

est présente dans 50 % des cas. Elle survient dans les quelques jours qui suivent l'instauration du traitement. La sécheresse buccale est rapportée par 20 % des patients.

Le risque thrombo-embolique du thalidomide varie de 5 à 20 % (233). Il est le plus faible quand le thalidomide est utilisé en monothérapie. Il est potentialisé chez les patients recevant une chimiothérapie et/ou une corticothérapie (dexaméthasone). Les épisodes thromboemboliques sont le plus souvent veineux et concernent les membres inférieurs; ils surviennent habituellement dans les 3 premiers mois de l'instauration du traitement. Le mécanisme de la formation du thrombus n'est pas totalement connu. Le thalidomide pourrait induire la formation de facteurs pro-thrombotiques ou interagir avec les plaquettes ou les cellules endothéliales vasculaires. Néanmoins, d'autres éléments sont à prendre en compte dans la survenue d'une thrombose sous thalidomide (effet thrombogène propre de la maladie traitée, matériel endovasculaire...). Des mesures anti-thrombotiques systématiques pendant les six premiers mois de traitement soit par aspirine (si faible risque thrombotique), soit par héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulants oraux (si risque thrombotique élevé) (234), avec recours d'emblée aux faibles doses (50 à 100 mg/j de thalidomide) chez les patients de plus de 75 ans.

D'autres complications cardiovasculaires sont possibles avec le thalidomide. Une bradycardie sinusale est possible dans 5 % des cas (235). Une hypotension orthostatique majorée par les autres traitements fréquemment prescrits (antihypertenseurs, antidépresseurs) est rapportée dans 5 à 20 % des cas. L'apparition d'œdèmes périphériques est décrite dans 20 % des cas ; ils sont plus fréquents durant la période d'augmentation des doses de thalidomide, en co-administration avec les corticoïdes ou chez les patients prédisposés (insuffisance rénale, amylose, insuffisance cardiaque). Une contention élastique et éventuellement l'utilisation de diurétiques sont utiles pour le contrôle de ces œdèmes. Au niveau dermatologique rash et prurits apparaissent dans 20 à 50 % des cas chez les patients après 1 à 2 mois de traitement.

Certains patients développent dans les 15 premiers jours de traitement une éruption prurigineuse imposant l'arrêt du thalidomide. Un arrêt temporaire du traitement jusqu'à retour à la normale des phénomènes cutanés autorise parfois la réintroduction du thalidomide à doses plus faibles pour les éruptions doses dépendantes qui surviennent plus tardivement (1 à 3 mois) et pour des doses supérieures à 400 mg/j.

Le gravissime syndrome de Stevens Jonhson, mortel dans 30 % des cas, survient chez 1 % des patients sous thalidomide. Il contre indique formellement toute reprise ultérieure du traitement.

Le thalidomide induit chez 20 % des patients traités pour un myélome une élévation de la TSH sans perturbation de l'hormonothérapie périphérique. Le suivi biologique régulier du taux de TSH est suffisant pour dépister l'installation éventuelle d'une hypothyroïdie qui nécessite alors l'utilisation de L-thyroxine (236).

La toxicité pulmonaire, sous la forme d'une pneumonie interstitielle, a été rapportée (237).

2. Lénalidomide :

2.1 Généralités :

Malgré son efficacité chez les patients ayant un cancer avancé, l'utilisation du thalidomide reste soumise à une surveillance intense. C'est pourquoi, à partir du squelette du thalidomide de nouveaux composés ont été synthétisés afin d'améliorer ses propriétés et surtout d'abolir ses graves effets toxiques.

Le lénalidomide, encore appelé CC-5013 ou Revlimid® est un analogue structural du thalidomide, également administré par voie orale, avec un mode d'action comparable mais une efficacité in vitro qui semble plus importante, ainsi qu'une meilleure tolérance. Il possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, et immunostimulantes.

Le lénalidomide est moins toxique mais un plus puissant immunomodulateur que la thalidomide si l'on regarde l'inhibition de la production de TNF- α et d'IL-6. Il stimule 50 à 2000 fois plus la prolifération des lymphocytes T et induit une production d'IL-2 et INF- γ 50 à 100 fois supérieur (238).

Le profil de toxicité est lui bien différent du thalidomide. Il ne provoque pas de toxicité patente neurologique centrale ou périphérique ni de constipation. Il possède par contre une toxicité hématologique non négligeable avec un risque de neutropénie, et s'accompagne de complications thromboemboliques.

2.2 Mécanismes d'action :

Le lénalidomide est un immuno-modulateur dont le mécanisme d'action est multiple et affecte les cellules tumorales et leur micro-environnement, dont les cellules immunitaires.

2.2.1 Actions anti-tumorales directes :

L'effet anti-tumoral du lénalidomide passe par une action directe sur la cellule tumorale. Le lénalidomide est capable d'induire des gènes suppresseurs de tumeur conduisant à l'arrêt de la prolifération. Gandhi et al. ont par exemple montré récemment que le lénalidomide permettait l'induction d'inhibiteurs de cyclines dépendants de kinases (p21, p27 et p15) qui conduisent au blocage de prolifération de cellules myélomateuses (239). L'induction de l'apoptose de cellules myélomateuses a également été mise en évidence (240), l'effet pro-apoptotique que pourrait avoir le lénalidomide n'a pas été clairement démontré, il pourrait potentiellement agir en synergie avec des inducteurs d'apoptose comme TRAIL/Apo2L. Le lénalidomide n'a pas de forte activité anti-tumorale intrinsèque mais une action importante sur l'expression globale des gènes.

2.2.2 Interférences avec le microenvironnement tumoral :

- Propriété anti-inflammatoire :

Le lénalidomide diminue la production de TNF- α par les monocytes, réduit également l'expression de cox-2 et donc la production de prostaglandine PGE2.

- Propriété anti-angiogénique :

L'action anti-angiogénique passe par la modulation de facteurs chimiotactique impliqués dans la migration des cellules endothéliales, incluant le TNF- α , le VEGF et le β FGF, plutôt que par une inhibition directe de la prolifération des cellules endothéliales. Cet effet est prédominant pour le thalidomide, alors qu'il semble que le bénéfice thérapeutique du lénalidomide soit principalement la conséquence de l'effet immunologique.

- Modulation de l'expression des molécules d'adhésion :

L'adhésion des cellules tumorales à leur microenvironnement est déterminante pour la survie et la progression tumorale. Dans le myélome multiple, le TNF- α induit l'expression de

nombreuses molécules d'adhésion telles que LFA-1, ICAM-1, VCAM-1 et VLA-4 importantes pour la survie des cellules. Or, le lénalidomide diminue l'expression du TNF- α et donc pourrait potentiellement diminuer l'expression de ces molécules d'adhésion nécessaires à la survie des cellules myélomateuses.

Le lénalidomide perturbe également les interactions entre les cellules plasmocytaires et l'environnement médullaire, notamment via une diminution de CXCR4, récepteur de la chémokine SDF-1. Ces modifications s'accompagnent d'une diminution de la production de cytokines favorisant la survie des cellules tumorales (notamment IL-6). La perte d'adhésion des cellules plasmocytaires à la niche médullaire pourrait favoriser leur exposition aux substances antitumorales (240).

- Propriété anti-ostéoclastogénique :

Le lénalidomide inhibe la formation d'ostéoclastes à différents étapes. Il peut diminuer l'expression de PU.1 (un facteur de transcription majeur dans l'ostéoclastogénèse), la synthèse de RANKL et augmenter celle de l'ostéoprogérine. Breitkreutz et collaborateurs montrent que le lénalidomide diminue l'expression de l'intégrine $\alpha\beta 3$ (241). Cette intégrine est un marqueur de la différenciation ostéoclastique. En revanche, le lénalidomide ne semble jouer aucun rôle dans la différenciation et la maturation des ostéoblastes (242).

- Propriétés immuno-régulatrices :

Le lénalidomide intervient à différents niveaux de l'immunité innée et adaptative.

Action sur les cellules NKT (Natural Killer T) : le lénalidomide stimule l'expansion des cellules NKT et leur production d'IFN- α (243). Le rôle du lénalidomide sur les cellules NKT est non complètement élucidé.

Co-stimulation des lymphocytes T : Le lénalidomide stimule la prolifération de lymphocytes T préalablement co-activés via d'autres signaux (244), ainsi que la production de cytokines de type Th1 (IL-2, IL-12 et IFN- α). Cette stimulation *in vitro* est 100 à mille fois plus puissante pour le lénalidomide que pour le thalidomide.

Activation des cellules NK : le lénalidomide favorise la prolifération des lymphocytes NK. Il augmente la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) des NK en augmentant l'expression de Fas-Ligand et la production de Granzyme B.

2.3 Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires:

2.3.1 Myélome multiple:

a. Traitement du myélome réfractaire ou en rechute :

Le lénalidomide est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour la prise en charge du MM après échec d'au moins un traitement antérieur. Sa prescription et sa délivrance sont hospitalières. Le schéma initialement recommandé associait, par voie orale, 25 mg/j de lénalidomide 21 jours consécutifs tous les 28 jours et de fortes doses de dexaméthasone (245 ; 246). Actuellement de plus faibles doses de dexaméthasone sont préconisées (40 mg/j à j1, j8, j15, j22) (247).

La réalisation de deux larges études de phase III, randomisées, multicentriques, chez des patients atteints de myélome en rechute, comparant l'association lénalidomide + dexaméthasone à placebo + dexaméthasone. L'une, américaine, (protocole MM009) a inclu 354 patients et la deuxième, internationale, (protocole MM010) a englobé 351 malades (248 ; 249). Ces deux études ont largement montré la supériorité de l'association lénalidomide + dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. En effet, en reprenant les résultats des deux études, on retrouve une amélioration du taux de réponse globale (60,6 vs 21,9%, $p < 0,001$), du taux de réponse complète (15 vs 2%, $p < 0,001$), de la durée jusqu'à progression (médiane de 13,4 vs 4,6 mois, $p < 0,001$) et de la durée de la réponse (médiane de 15,8 mois vs 7 mois, $p < 0,01$) comparativement au groupe placebo (250). Par ailleurs, l'association lénalidomide + dexaméthasone semble donner des résultats encore plus satisfaisants en première rechute qu'après plusieurs lignes de traitement (251). L'ensemble de ces résultats très satisfaisants a permis l'obtention de l'AMM en France pour le lénalidomide en association à la dexaméthasone, dès la première rechute dans le MM.

D'autres associations telles que lénalidomide-dexaméthasone-anthracyclines sont actuellement évaluées (252).

b. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans :

Le lénalidomide fait actuellement l'objet d'une étude de phase III de l'IFM (protocole FIRST) comportant deux bras, un bras lénalidomide + dexaméthasone à faibles doses comparé à un bras de référence MPT chez des patients de plus de 65 ans porteurs d'un MM nouvellement diagnostiqué.

c. Traitement d'entretien du myélome multiple après autogreffe de cellules souches chez les patients de moins de 65 ans :

Le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre. Un essai de phase III réalisé par l'IFM (IFM 2005-02) a démontré un bénéfice clinique du lénalidomide en post-autogreffe avec une augmentation de la survie sans progression significative (non atteint à trois ans pour le bras lénalidomide et de 24 mois pour le bras placebo) (253). La tolérance à court terme est satisfaisante mais un suivi prolongé des patients est nécessaire pour évaluer la tolérance de ce traitement au long cours. Le traitement d'entretien n'était pas associé à une résistance de la maladie au moment de la rechute (254).

2.3.2 Amylose AL :

Pour les patients à haut risque ou non répondeurs au M-Dex, dont le pronostic est défavorable, il est indispensable d'avoir recours à d'autres thérapeutiques.

Deux études récentes ont fait état de résultats encourageants quant à l'utilisation du lénalidomide dans le traitement de l'amylose AL, mais avec une tolérance médiocre (255 ; 256). Une étude prospective française de phase I-II, évaluant l'association de cette molécule au M-Dex a permis de définir la meilleure dose de lénalidomide dans ce schéma. La dose de 15 mg/j apparaît optimale en termes d'efficacité et de tolérance, avec un taux de réponse hématologique complète de 42 % et une survie globale à deux ans de 80,8 % (257).

Un protocole associant cyclophosphamide-lénalidomide-dexaméthasone est actuellement développé par l'équipe de G. Merlini (258).

2.3.3 syndrome POEMS :

L'utilisation du Lénalidomide semble logique du fait de son importante activité dans le myélome, de son effet anti-angiogénique et de son absence de toxicité neurologique contrairement au Thalidomide (259).

Le traitement par Lénalidomide pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante en première ligne chez les patients atteints de POEMS syndrome ne pouvant bénéficier d'une irradiation ou d'un traitement intensif et chez les patients réfractaires ou en rechute après un tel traitement (260).

Une étude récente évaluant l'efficacité et la tolérance de l'utilisation d'une combinaison de lénalidomide et la dexaméthasone chez 20 patients atteints du syndrome POEMS dont Quatre patients ont été nouvellement diagnostiqués, et 16 avaient rechuté ou progressé après un traitement (261). Tous sauf un des patients ont répondu: améliorations cliniques ont été notés dans les neuropathies (16/20) organomégalie (13/13), œdème périphérique (14/15) et l'hypertension artérielle pulmonaire (5/5). Une très bonne réponse partielle a été notée chez 68% des patients, avec des réponses partielles à 26%. Les taux sériques de VEGF ont nettement diminué chez 17 patients. Le nombre de lésions a nettement diminué dans cinq cas et est restée stable dans deux cas, tandis que deux patients sont devenus négatifs. Au cours d'un suivi médian de 22 mois, quatre patients ont rechuté. La toxicité, est essentiellement hématologique. Lénalidomide semble donc être efficace dans le syndrome POEMS, induisant taux élevé de réponses cliniques et biologiques.

2.4 Effets secondaires :

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits avec le lénalidomide sont :

- Des troubles hématologiques à type de neutropénie (de l'ordre de 40 % dont 15 % de grades III-IV), de thrombopénie (26 %) et plus rarement d'anémie (9 %).
- Fatigue, faiblesse musculaire, anxiété, insomnie et constipation ont été les effets non hématologiques les plus fréquemment rapportés, et pour la majorité d'entre eux de

grades I et II. Pas de toxicité patente neurologique centrale ou périphérique contrairement au thalidomide.

- D'autres effets indésirables ont été décrits moins fréquemment. Il s'agit de nausées, malaises, tremblements, vertiges, douleurs abdominales, dyspnée et rash cutané.
- Du point de vue des effets indésirables vasculaires, le lenalidomide n'offre pas de garantie supplémentaire par rapport à la thalidomide (262). Tout comme pour le thalidomide, il existe un risque de complications thromboemboliques qui semble majoré lors de l'association avec la dexaméthasone ou en cas d'utilisation concomitante de médicaments tels que l'érythropoïétine. Ce type de complication a été observé chez 15,3 et 8,5 % des patients traités par l'association lenalidomide-dexaméthasone dans l'essai américain et celui associant l'Europe-Australie respectivement contre 3,5 et 4,5 % des patients traités par l'association placebo-dexaméthasone. Un traitement prophylactique systématique pour les patients recevant lenalidomide et dexaméthasone (263) comprenant au minimum de l'aspirine. Le recours aux héparines de bas poids moléculaire peut également être envisagé pour des patients recevant des doses élevées de dexaméthasone.
- Les données actuelles sur le potentiel tératogène du lenalidomide n'ont pas permis d'exclure totalement l'absence d'effet tératogène du produit. Les conditions de surveillance et de délivrance du lenalidomide suivent celles requises pour le thalidomide.
- Un risque de survenue d'un cancer secondaire doit être pris en compte avant d'instaurer le traitement par lenalidomide. Dans des études récentes réalisées, une incidence quatre fois plus élevée de seconds cancers primitifs sous lenalidomide que sous placebo. Les médecins doivent soigneusement évaluer ce risque chez leurs patients, avant et pendant le traitement, en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers, et surveiller le développement de cancers secondaires potentiels. Les cancers secondaires non invasifs sont essentiellement des épithéliomes basocellulaires ou spinocellulaires. La majorité des cancers secondaires invasifs sont des tumeurs solides.

- Le lénalidomide étant principalement excrété par voie rénale, les patients présentant une insuffisance rénale devront faire l'objet d'une surveillance particulière et d'un ajustement des doses en fonction de la clairance de la créatinine (264).

3. Bortézomib :

3.1 Généralités :

Le bortézomib (PS-341, Velcade®) est le premier agent de la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs du protéasome. Cette petite molécule inhibe ce complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment celles ayant un rôle dans le cycle cellulaire, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. Le bortézomib a une action réversible sélective bloquant précisément un seul des sites catalytiques du protéasome (25). Cette inhibition entraîne également une diminution des capacités d'adhésion des cellules myélomateuses, une diminution des capacités de réparation de l'ADN accompagné d'une potentielle restauration de la sensibilité aux agents dégradant l'ADN ainsi qu'un effet anti-angiogénique.

3.2 Mécanismes d'action :

Les mécanismes d'action de cette molécule sont très complexes (265). Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome, large complexe protéique dégradant les protéines, qui inhibe de façon réversible l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement l'apoptose de la cellule cancéreuse. De façon

cohérente avec les fonctions du protéasome, le bortézomib a aussi été décrit pour son action sur l'inhibition du cycle cellulaire, l'angiogenèse, les interactions cellule-cellule, la migration cellulaire, les réponses inflammatoires et immunes, la réparation de l'ADN et dans l'induction d'un stress cellulaire (266).

Il est maintenant établi que les cellules tumorales sont plus sensibles que les cellules normales à cet inhibiteur. Les mécanismes impliqués dans cette spécificité ne sont pas encore complètement déterminés mais il a été suggéré que les cellules malignes soient dépendantes du protéasome pour la dérégulation des voies de prolifération et l'inhibition de l'apoptose. En effet, les cellules tumorales prolifèrent de façon exacerbée et ont donc un grand besoin de synthèse protéique ce qui les rend vulnérables à l'inhibition du protéasome (267).

3.2.1 Induction de l'apoptose :

Les mécanismes antitumoraux du bortézomib sont multiples et dépendent certainement des caractéristiques spécifiques des types tumoraux ainsi que des lésions moléculaires les plus présentes dans chaque type de cancer. Le bortézomib ne cible pas uniquement les voies proapoptotiques mais il facilite également leur activation, en supprimant les fonctions de diverses voies anti-apoptotiques qui inhibent l'activité des caspases à plusieurs niveaux.

a. Augmentation de l'activité pro-apoptotique de p53 :

L'inhibition du protéasome en empêchant la dégradation de p53 conduit à une augmentation de son niveau d'expression. Ceci se traduit par une augmentation de la transcription des gènes cibles de p53 (*P21*, *BAX*, *NOXA*, *CD95...*), conduisant à un arrêt du cycle cellulaire et éventuellement à l'apoptose. Dans les cellules tumorales où la protéine p53 est dégradée de façon anarchique (amplification du gène *MDM2* par exemple), l'inhibition du protéasome restaure le statut p53.

Des mutations du gène *p53* sont fréquentes dans divers types tumoraux, ce qui résulte en un défaut d'expression de la protéine p53 ou une inactivation de son activité transcriptionnelle. Ces mutations participent à la fois à la progression tumorale et à la résistance aux traitements.

L'inhibition du protéasome ne permet pas de restaurer l'activité transcriptionnelle de p53 et l'apoptose induite par le bortézomib passe par d'autres voies (268).

b. Accumulation des molécules inhibitrices du cycle p21 et p27 :

Le bortézomib peut provoquer un arrêt du cycle cellulaire, principalement attribué à la non dégradation de p21 et de p27. L'accumulation inappropriée de ces régulateurs favorise la mort cellulaire programmée, particulièrement dans les cellules qui présentent une division incontrôlée(268). En outre, l'accumulation de ces inhibiteurs du cycle cellulaire peut conduire à des conflits de signalisation (par exemple, c-Myc et accumulation de p27), que la cellule va résoudre en entrant en apoptose. Néanmoins, le bortézomib est également actif sur des cellules qui ne prolifèrent pas ou qui présentent une croissance très lente (269).

c. Accumulation des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 :

L'inhibition de la dégradation des protéines par le bortézomib induit une stabilisation des protéines pro-apoptotiques appartenant à la famille Bcl-2, telles que Bax ou Bad, qui favorisent l'entrée en apoptose par la voie mitochondriale (270).

d. Activation des SAPK (*Stress-Activated Protein Kinase*) :

Un autre mécanisme par lequel les inhibiteurs de protéasome induisent l'apoptose est l'induction de MKP-1 (Mitogen-activated protein Kinase Phosphatase-1) qui déphosphoryle p44/p42 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). La voie de signalisation p44/p42MAPK est particulièrement impliquée dans les signaux de croissance et de survie cellulaire.

De plus, le bortézomib conduit à une accumulation intracellulaire de c-Jun qui induit l'augmentation de l'activité transcriptionnelle de AP-1 et c-Myc. Ces deux facteurs conduisent respectivement à l'augmentation de l'expression de Fas et Fas ligand qui provoquent l'entrée des cellules en apoptose (269).

e. Suppression des effets anti-apoptotiques de NF- κ B :

Le facteur de transcription NF- κ B (*Nuclear Factor kappa*) contrôle l'expression des cytokines et des molécules d'adhésion cellulaire impliquées dans les réponses immunes et inflammatoires. L'activation de NF- κ B peut également inhiber le processus apoptotique via

l'augmentation de l'expression de divers agents de survie : IAPs (*Inhibitor of Apoptosis*), TRAF (*TNF Receptor-Associated Factor*) ... La voie classique d'activation de NF- κ B nécessite la dégradation de l'inhibiteur I κ B α par le protéasome. Le bortézomib inhibe cette dégradation. Ainsi, le traitement par bortézomib induit la diminution de la localisation nucléaire et la réduction de la fixation de NF- κ B à l'ADN, supprimant ainsi les effets antiapoptotiques de NF- κ B. Par ailleurs, NF- κ B participe à la chimio et à la radio-résistance tumorale. Les inhibiteurs de protéasome peuvent donc sensibiliser les cellules à l'apoptose induite par les traitements. Ce mécanisme est le principal invoqué pour expliquer la potentialisation de la cytotoxicité de la radiothérapie et de diverses molécules de chimiothérapie par le bortézomib (268).

f. Stress du reticulum endoplasmique :

L'inhibition du protéasome conduit à une accumulation des polypeptides endommagés, et si les mécanismes cytoprotecteurs sont débordés, ceci peut conduire à l'induction de l'apoptose, via la voie de la caspase-12. Les cellules possédant des capacités sécrétrices importantes semblent particulièrement vulnérables vis-à-vis de ce type de mort cellulaire, ce qui explique en partie pourquoi les cellules de myélome multiple sont aussi sensibles aux effets du bortézomib. Des études récentes ont démontré que l'activation de la kinase JNK(*c-Jun N terminal Kinase*) est nécessaire pour que ce type de réponse cellulaire ait lieu lors du traitement par inhibiteurs de protéasome (268 ; 271 ; 272).

3.2.2 Propriétés antiangiogéniques :

Les effets anti-tumoraux du bortézomib sont également expliqués par sa capacité à réduire l'angiogenèse tumorale. Le bortézomib inhibe l'angiogenèse via l'inhibition de la production de facteurs de croissance (IL-8, activateur du plasminogène, VEGF) et l'induction de l'apoptose des cellules endothéliales. Ceci induit une réduction de la densité microvasculaire au niveau tumoral. Ainsi, Hamner, et coll. ont montré que le bortézomib était susceptible de réduire à la fois la concentration de VEGF et la densité microvasculaire (273 ; 274 ; 275). Il

est également probable que l'inhibition de l'activation de NF- κ B induite par l'inhibition du protéasome participe à l'effet anti-angiogénique du bortézomib.

3.2.3 Autres mécanismes d'action proposés :

a. Effet sur la réparation de l'ADN :

Le bortézomib induit un clivage d'ATM (*Ataxia Telangiectasia Mutated*) et/ou de la sous unité catalytique de la DNA-PK (*DNA-dependent Protein Kinase*) dans des cellules de myélome multiple, ce qui suggère que cette molécule interfère avec les voies de réparation de l'ADN. Ce phénomène présente sans doute une importance particulière lorsque le bortézomib est associé à des agents provoquant des lésions de l'ADN. En outre, Jacquemont et coll. ont montré que les cellules nécessitent une fonction protéasomique intacte pour effectuer correctement la réparation de l'ADN (276). Il semble que le traitement par un inhibiteur de protéasome retarde, sinon inhibe la réparation des dommages à l'ADN, notamment ceux induits par le cis-platine et les radiations ionisantes. Néanmoins, ces auteurs n'ont pas mis en évidence de variations du marquage γ H2AX (Histone H2AX) lors de l'association d'un inhibiteur de protéasome avec les radiations ionisantes, ce qui suggère que le système ubiquitine-protéasome n'intervient pas dans toutes les voies de réparation des dommages à l'ADN.

b. Effet sur le microenvironnement tumoral :

Les inhibiteurs de protéasome affectent les tumeurs humaines non seulement en ciblant les cellules tumorales, mais aussi en influençant les cellules non malignes du microenvironnement tumoral (269). L'inhibition du protéasome permet d'atténuer les interactions entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement en modifiant l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, des facteurs de croissance et des cytokines, notamment via l'inhibition de NF- κ B.

Par ailleurs, contrairement aux agents de chimiothérapie classiques, il semble que les effets cytotoxiques du bortézomib soient plus importants sur les zones de cellules hypoxiques de la

tumeur. En outre, des études ont démontré que certaines cellules sont plus sensibles au bortézomib quand les cellules sont cultivées en atmosphère pauvre en oxygène.

3.3 Intérêt thérapeutique dans les néoplasies plasmocytaires:

3.3.1 Myélome multiple:

a. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles pour une intensification) :

- Bortézomib-melphalan-prednisone (VMP):

En septembre 2008, l'association Bortézomib (Velcade®)-melphalan-prednisone (VMP) a obtenu une AMM de première intention pour les patients sans limite d'âge ne pouvant bénéficier d'un traitement intensif suite aux résultats de l'essai VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma) comparant VMP et MP en traitement initial chez 682 patients non éligibles pour une intensification (71 ans d'âge médian, 30 % ≥ 75 ans) (277). Le délai de progression, objectif principal de l'étude, s'est avéré supérieur dans le groupe VMP (24 versus 16,6 mois). Les RP (71 versus 35 %) et RC (30 versus 4 %) étaient plus nombreuses, et rapides (1,4 versus 4,2 mois). Avec un suivi médian de 26 mois (données ASH 2008), la SG à 36mois était de 72 % dans du groupe VMP et de 59 % dans le groupe MP (278). Les patients les plus âgés (≥ 75 ans), insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 ml/mn) ou à cytogénétique défavorable (t [4 ; 14], t [14,16] ou del [17p]) ont également tiré bénéfice de l'association VMP (278). Le profil de toxicité a montré une plus forte proportion d'effets indésirables (53 versus 44 % de grade 3), notamment gastro-intestinaux, hématologiques et neurologiques.

Dans le protocole MPV le bortézomib est administré par voie intraveineuse à la dose initiale de $1,3 \text{ mg/m}^2$, en association au melphalan 9 mg/m^2 et de la prednisone 60 mg/m^2 par voie orale sur 9 cycles thérapeutiques de 6 semaines. Au cours des cycles 1 à 4, Velcade® est administré deux fois par semaine (aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32). Au cours des cycles 5 à 9, Velcade® est administré une fois par semaine à J1, 8, 22 et 29 et le melphalan et la

prednisone doivent être administrés par voie orale à J1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle.

b. Traitement de première ligne des sujets jeunes (< 65 ans) :

- Traitement d'induction :

L'association bortezomib - dexaméthasone (VD) a montré sa supériorité sur le VAD (vincristine-adriamycine-dexaméthasone) qui constituait le traitement d'induction de référence dans l'essai IFM 2005-01, avec une amélioration significative du taux de RC et de TBRP avant et après greffe, mais aussi une amélioration de la SSP (279). Avant l'arrivée des triples combinaisons, cette association a été pendant quelque temps le traitement d'induction de référence.

Actuellement, une triple combinaison incluant le bortezomib est devenue le standard du traitement d'induction en Europe.

L'étude de phase III du groupe italien GIMEMA (rapporté dans le Lancet en 2010) fut la première à montrer la supériorité d'une triple combinaison sur une double (280). L'IFM a aussi montré cette supériorité sur un essai prospectif randomisé de 199 patients recevant soit VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone), soit VD (bortezomib, dexaméthasone). Une augmentation significative des taux de très bonne réponse (RC + TBRP) après induction (49% vs 36%) était retrouvée dans le bras VTD comparativement au bras VD après quatre cycles. Après autogreffe, ce bénéfice était conservé avec un taux de RC + TBRP de 74% vs 58%. De plus, l'utilisation de doses réduites de bortezomib et de thalidomide dans le bras VTD permettaient une moindre toxicité que dans le bras VD avec une diminution significative des neuropathies de grade supérieur ou égal à 2 (34% vs 14%) (281).

Ces 2 études ont fait de la triple association VTD le traitement standard d'induction du sujet jeune en Europe en 2012, en dehors d'un essai clinique.

Cependant, le schéma le plus séduisant actuellement, pour une stratégie optimale, semble être l'association VRD (bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone). Un essai pilote IFM 2008-01 a testé cette triple association avec trois cures d'induction à base de VRD, suivies d'une autogreffe conditionnée par du Melphalan à la dose de 200 mg/m², suivie de deux cycles de

consolidation par VRD et d'une maintenance par lénalidomide. Les résultats préliminaires sont très favorables avec un taux de très bonne réponse partielle (TBRP) de 62% après induction, augmenté à 68% après autogreffe et à 84% après consolidation dont 48% de réponse complète (58).

Actuellement, les patients ne peuvent bénéficier de l'association VRD que dans le cadre d'essai clinique.

- Traitement de consolidation :

Le concept de consolidation, après intensification-autogreffe, est apparu avec le principe de double autogreffe. On observait le bénéfice d'une deuxième autogreffe « en consolidation » chez les patients qui n'avaient pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) après une première procédure (41).

Le schéma VTD a montré un bénéfice en consolidation, même chez les patients en RC hématologique, s'expliquant par une amélioration de la réponse moléculaire (maladie résiduelle).

L'étude la plus frappante concernant le traitement de consolidation, est celle publiée par Ladetto (282). 39 patients, ayant au moins obtenu une TBRP après intensification-autogreffe, ont bénéficié de quatre cycles de VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) en traitement de consolidation. Le taux de réponse complète (RC), avec immunofixation négative, passait ainsi de 15% après la procédure d'autogreffe à 49% après les quatre cycles de consolidation par VTD. La rémission moléculaire (RCm, quantifiée par PCR) était, quant à elle, retrouvée chez 3% des patients avant consolidation et chez 18% après cette dernière. Avec un suivi médian de 42 mois au moment de la publication des résultats, aucun des patients en RCm n'avait rechuté. Cette étude est la première à démontrer la possibilité de RCm persistante, dans une population de patients traités pour un myélome multiple sans allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

un essai de phase III comparant une consolidation par bortezomib à la dose de 1,3mg/m² à J1, J4, J8, J11 pour deux cycles puis J1, J8, J15 pour quatre cycles (soit un total de 20 injections sur 21 semaines) (283). Les résultats préliminaires montrent la faisabilité de ce traitement, avec une faible toxicité (3% de neuropathie de grade 3 / 4) mais aussi son efficacité avec des

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

c. Traitement du myélome réfractaire ou en rechute :

Le bortezomib peut être prescrit dès la première rechute par voie intraveineuse à la dose de 1,3mg/m² à j1, j4, j8, j11 tous les 21 jours (284). Une forme sous cutanée devrait être bientôt disponible (285) et faciliter son administration prolongée.

Les taux de réponses de patients pourtant lourdement prétraités avoisinent 35 % en monothérapie mais se majorent si le bortezomib est associé à la dexaméthasone (20mg le jour précédant et le jour de l'injection) (284). Le bortezomib peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, même avancée. Il aurait l'avantage de pouvoir gommer l'impact pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13 et d'une β 2microglobuline haute.

La supériorité du bortezomib en monothérapie sur la dexaméthasone à fortes doses, traitement classique des rechutes aux États-Unis, a été démontrée par l'étude APEX avec une augmentation significative du délai médian de progression (6,2 versus 3,5 mois) et de la SG à un an (80 versus 66 %) (284). L'association bortezomib dexaméthasone est cependant d'usage plus courant que la monothérapie malgré l'absence d'étude randomisée versus dexaméthasone. L'association de bortezomib-dexaméthasone et de doxorubicine liposomale pégylée (Caelix®) est également intéressante avec un allongement significatif du délai de progression par rapport à la monothérapie (9,3 versus 6,5 mois) (286).

3.3.2 Amylose AL :

Plusieurs études ont récemment montré l'efficacité remarquable du bortezomib, associé ou non à la dexaméthasone (287 ; 288 ; 289). Les résultats préliminaires d'un protocole de phase II associant melphalan, dexaméthasone et bortezomib sont impressionnants avec un taux de réponse hématologique globale de 94 %, dont 61 % de réponses complètes (290). La prescription du bortezomib doit cependant être prudente chez les patients avec une cardiopathie amyloïde AL, chez lesquels elle peut entraîner une diminution importante de la fraction d'éjection du ventricule gauche, parfois fatale.

Un protocole international associant l'Europe et les États-Unis devrait débuter prochainement. Il comparera le M-Dex à une association M-Dex plus bortezomib qui pourrait constituer à l'avenir le traitement de première ligne de référence dans l'amylose AL.

3.3.3 Syndrome de Randall :

Devant la rareté et l'absence d'étude prospective il n'existe pas de traitement consensuel et protocoles prospectif pour le traitement du syndrome de Randall. Avec les chimiothérapies classiques, longtemps utilisées, de type melphalan-prednisone (MP), ou vincristine-adriamycine-dexaméthasone (VAD), la médiane de survie des patients était d'environ 4 ans et la médiane de survie rénale proche de 2 ans. Ces résultats médiocres impliquent donc le recours à de nouvelles stratégies. Celles-ci doivent tenir compte à la fois de la nature de la prolifération B sous-jacente et du statut rénal, en particulier, du degré de réduction néphronique. L'évaluation des réponses hématologiques est identique à celle proposée dans l'amylose AL pour les malades avec une gammopathie monoclonale isolée.

Des études rétrospectives sur un faible nombre de malades atteints de LCDD, suggèrent que le traitement intensif par melphalan haute dose suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, permet d'induire un taux élevé de réponses hématologiques, avec une mortalité liée à la procédure minimale (291 ; 292). Ces data ont cependant été publiées pour la plupart avant l'ère des nouveaux agents thérapeutiques utilisés dans le myélome. Des résultats préliminaires indiquent que les schémas à base de bortezomib pourraient permettre d'obtenir des taux de réponse hématologique proches de ceux induits par le traitement intensif (293).

Pour les patients avec une gammopathie non IgM (la grande majorité), les recommandations actuelles, tenant compte de la sévérité de l'atteinte rénale, peuvent être déclinées de la façon suivante :

- Chez les patients avec une maladie rénale chronique de stade 1-3(débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]

supérieur à 30 ml/min/1.73m²), l'objectif du traitement est de préserver la fonction rénale. Il est alors recommandé d'utiliser un schéma de type VCD (velcade-cyclophosphamide- dexaméthasone) en première ligne. Après 3 à 4 cycles, un traitement intensif doit être considéré chez les patients âgés de moins de 65 ans, en bon état général, en particulier lorsqu'une réponse hématologique seulement partielle a été obtenue avec le traitement initial.

- Chez les patients avec une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5 (débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1.73m²), la probabilité de réponse rénale est faible. Pour les patients non éligibles à une transplantation rénale ultérieure, le but du traitement est de préserver les autres organes, notamment le cœur. Un traitement de type VCD est indiqué. Lorsqu'une transplantation rénale est programmée, le but est de préserver la fonction du greffon à long terme, ce qui implique l'obtention d'une réponse hématologique optimale. Un traitement intensif doit alors être considéré, après quelques cycles d'un schéma de type VCD.

3.3.4 syndrome POEMS :

Le bortézomib peut être une option thérapeutique sûre et efficace pour les patients atteints du syndrome POEMS.

L'utilisation du bortézomib a été rapportée chez 3 patients (294). Le premier rapport était difficile à interpréter, car le patient a reçu plusieurs chimiothérapies avant de recevoir une combinaison de bortézomib-doxorubicine-dexaméthasone. Des signes d'amélioration ont apparu avec normalisation de la protéine M, VEGF (295). Dans un second rapport, l'utilisation de sept cycles de bortézomib-dexaméthasone, a entraîné une amélioration plus convaincante comprenant la polyneuropathie, hépatomégalie, taux de protéine-M (296). Récemment l'utilisation d'une combinaison bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone a rapporté une amélioration clinique et biochimique chez un patient présentant un POEMS en rechute (297).

3.4 Effets secondaires :

Les effets indésirables les plus fréquents du bortézomib sont :

- Les symptômes gastro-intestinaux sont les plus fréquents, ils sont souvent modérés à type de nausées, diarrhées, vomissements et constipation.
- Une toxicité hématologique qui touche les trois lignées, avec thrombocytopénie, neutropénie et anémie. La thrombopénie est la plus fréquente, avec un nadir plaquettaire au jour 11 de chaque cycle de traitement, et une moyenne de 40% du taux plaquettaire initial. Le bénéfice potentiel du traitement doit être soigneusement pesé par rapport aux risques, particulièrement en cas de thrombocytopénie modérée à sévère et de facteurs de risque de saignement. Par conséquent, les numérations de la formule sanguine (NFS), incluant une numération plaquettaire, doivent être fréquemment contrôlées pendant le traitement par Velcade®.
- Le traitement par Velcade® est très fréquemment associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives. Cependant des cas de neuropathie motrice sévère associée ou non à une neuropathie périphérique sensitive ont été rapportés. La fréquence des neuropathies périphériques augmente dès le début du traitement et atteint un pic au cours du cycle 5. Les symptômes de neuropathie, tels que sensation de brûlure, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, gêne, douleur ou faiblesse neuropathiques doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Les patients présentant une neuropathie périphérique nouvelle ou aggravée doivent bénéficier d'une évaluation neurologique et peuvent nécessiter une modification de la posologie voire un arrêt du traitement.
- Des réactivations de zona observées chez certains patients nécessitant une couverture antivirale par aciclovir.
- Des hypotensions orthostatiques (grades I à III) chez environ 10 % des patients nécessitant une précaution d'emploi en cas de déshydratation ou de traitement antihypertenseur associé. Ce risque de complication peut être réduit par l'administration de sérum salé isotonique à chaque injection de bortézomib.

- De rares cas de pathologie pulmonaire aiguë infiltrante diffuse d'étiologie indéterminée, telle qu'inflammations pulmonaires, pneumopathies interstitielles, infiltrats pulmonaires et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont été rapportés. Certains de ces événements ont été fatals. Une radiographie pulmonaire est donc recommandée avant l'instauration du traitement afin d'évaluer la nécessité de mise en œuvre de mesures diagnostiques supplémentaires et afin d'avoir un cliché de référence.
- Troubles généraux de type : Fatigue, Asthénie, pyrexie et diminution de l'appétit.

VI. Les nouveaux agents thérapeutiques :

Le développement de nouveaux agents est une étape clé dans l'amélioration de la survie des patients atteints de néoplasie plasmocytaire. Cette amélioration de la survie est démontrée depuis l'avènement des trois agents thérapeutiques que sont le thalidomide, puis le bortézomib et le lénalidomide.

Cependant, tous les patients rechutent et deviennent réfractaires ou intolérants au bortézomib et aux IMiDs (thalidomide et/ou lénalidomide). La recherche de nouveaux agents thérapeutiques peut se faire sur la base d'un mécanisme antitumoral connu mais optimisable ; c'est l'exemple des nouveaux inhibiteurs du protéasome tels que le carfilzomib, du nouvel IMiD, le pomalidomide, ou des inhibiteurs d'histones désacétylases (iHDAC).

Les essais portant essentiellement sur le myélome multiple et l'amylose AL, les autres néoplasies plasmocytaires n'ont pas pu bénéficier en raison de leurs raretés.

1. Le pomalidomide (CC-4047) :

Nouvel agent immunomodulateur oral, de structure chimique proche du thalidomide et du lénalidomide. Cette molécule à haut potentiel in vitro, a été développée pour améliorer l'efficacité, tout en diminuant la toxicité des IMiDS. Comme pour les autres IMiDS, son

mode d'action sur les cellules myélomateuses est multiple : modulation de la réponse immunologique, inhibition de la prolifération tumorale, induction d'apoptose.

La toxicité est classique pour cette classe médicamenteuse : effet tératogène, neutropénie, thrombopénie, constipation et quelques plus rares neuropathies. Le pomalidomide se positionne donc comme le nouvel IMiD à tester en association.

Dans le myélome multiple, Associé à la dexaméthasone les taux de réponse sont encore plus prometteurs, notamment chez les patients réfractaires au bortezomib, lénalidomide ou thalidomide (298). Deux essais de phase 2 sont en cours et ont permis de définir les doses maximales tolérées qui sont de 4 mg, 21 jours par cycle de 28 jours, et de 2 mg en continu (299). Dans le deuxième essai, plusieurs patients ont eu une escalade de dose de pomalidomide jusqu'à 4 mg en continu avec une bonne tolérance. Les deux essais recrutent, dans leur phase d'extension, des patients réfractaires au lénalidomide et au bortézomib. Le taux de réponse est de 31 %, augmentant à 54 % si les réponses mineures sont incluses, et à 85 % si les maladies stables sont incluses. L'augmentation des doses à 4 mg en continu a permis d'améliorer les taux de réponse, et ce même lorsque la dexaméthasone est associée. La survie médiane sans progression est de 8 mois, avec une survie à 6 mois de 86 %. Ces taux de réponse et de survie sans progression sont encourageants pour cette population très précaire. Un essai de phase 3 est en cours dans le MM réfractaire ou récidivant, appelé NIMBUS, et qui compare l'efficacité et la tolérance d'un traitement associant du pomalidomide à de la dexaméthasone à faible dose ou haute dose. Le pomalidomide dispose actuellement d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement du myélome multiple (avis commission AMM 04/2012).

Le traitement de l'amylose AL a largement bénéficié des médicaments disponibles pour le traitement du myélome multiple. Dans une étude de phase II comparant 33 patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Le délai moyen de l'étude est de 37 mois. Les patients ont reçu 2 mg □ j de pomalidomide pendant 28 jours (1 cycle) ainsi que la dexaméthasone 40 mg une fois par semaine. Une thromboprophylaxie systématique par aspirine était utilisée. Les résultats de la présente étude indiquent que la combinaison pomalidomide-dexaméthasone

est active dans l'amylose AL en rechute, avec un taux de réponse hématologique globale de 48%. Ce taux de réponse se compare favorablement à d'autres options de traitement pour les patients atteints AL.

2. Le carfilzomib (PX-171) :

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, qui cible, de façon spécifique et irréversible, la sous unité chymotrypsine-like alors que le bortézomib se fixe de façon lentement réversible, sur les deux sous unités chymotrypsine et caspase like. Il en résulte une inhibition plus profonde et plus prolongée du protéasome (301). Il s'administre oralement, est actif dans les cas résistants au bortézomib, et induit peu de polyneuropathies périphériques.

Dans les essais de phase II, incluant 155 patients de myélome multiple en rechute ou réfractaire, 36 antérieurement traités par bortézomib et 119 naïfs de bortézomib. Le carfilzomib administré à la dose de 20mg/m² puis 27mg/m² aux jours 1, 2, 8, 9, 15, 16 sur des cycles de 28 jours, est capable d'induire au moins une RP chez 54% des patients naïfs de bortézomib et chez 26% des patients déjà exposés au bortézomib (302). Dans cette étude, le carfilzomib est bien toléré et l'incidence des neuropathies est de 25 % de grades 1 et 2 et de 2 % de grades 3 et 4. Ces résultats servent de base pour les deux essais internationaux de phase 3, dans le MM en rechute et réfractaire : ASPIRE (carfilzomib, lénelidomide and dexaméthasone versus lenalidomide and dexaméthasone for the treatment of Patients with Relapsed multiple myeloma) et FOCUS (Evaluant carfilzomib plus cyclophosphamide en option chez les patients ayant reçu au moins trois thérapies antérieures).

Une étude de phase I d'escalade de dose de carfilzomib pour évaluer l'innocuité et déterminer la dose maximale tolérée chez des patients atteints d'amylose AL systémique précédemment traités. Cette étude portera également sur l'efficacité du carfilzomib chez les patients antérieurement traités par bortézomib et naïfs de bortézomib.

3. Inhibiteurs des histones désacétylases (iHDAC) :

Les désacétylases (DAC) sont des enzymes qui retirent le groupement acétyl des protéines clientes et en modulent ainsi l'activité. Un grand nombre de protéines impliquées dans l'activité des gènes suppresseurs de tumeur et dans la régulation des oncoprotéines sont modulées par les DAC. Dans la cellule normale, un équilibre se crée entre l'activité des DAC et celle des acétyl transférases (HAT). A l'inverse, la balance penche largement en faveur de l'activité des DAC dans les cellules tumorales. Ainsi, plusieurs inhibiteurs des HDAC sont en développement, dont deux principaux dans le myélome: le panobinostat et le vorinostat, qui sont des agents oraux.

Un essai de phase 1 avait montré que le panobinostat était tolérable à la dose de 20 mg/jour, trois fois par semaine, trois semaines sur trois (cycle de 21 jours), en association avec le bortezomib. Le taux de réponse globale est de plus de 55%, dans le MM en rechute et réfractaire. Un essai de phase III international est en cours qui compare l'association combinant la panobinostat, le bortézomib et la dexaméthasone, à l'association bortezomib, dexaméthasone et placebo : PANORAMA (PANobinostat ORAI in Multiple Myeloma).

Ce produit pourrait être le premier de cette classe thérapeutique enregistrée dans le myélome en rechute.

Conclusion :

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux appréhender la biologie des cancers ainsi que de préciser les voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse. Ces connaissances ont permis le développement d'une nouvelle catégorie d'anticancéreux : les thérapies ciblées. La prise en charge des néoplasies plasmocytaires a été profondément modifiée par l'utilisation de ces nouvelles thérapies.

Depuis une dizaine d'années, le paysage thérapeutique s'est enrichi de trois nouveaux principes actifs, appartenant à deux nouvelles classes médicamenteuses avec de nouveaux mécanismes d'action, qui diffèrent des substances cytotoxiques habituelles : il s'agit d'une part des immunomodulateurs, thalidomide qui a également une activité antiangiogénique importante et lénalidomide de structure chimique proche mais plus puissant, d'autre part du bortézomib agent inhibiteur du protéasome, système enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines intracellulaires indispensables à la survie cellulaire.

Ces nouveaux médicaments ont des toxicités bien identifiées et une tolérance acceptable. Ils peuvent être utilisés successivement ou en association en vue d'une meilleure efficacité (synergie d'action notamment avec les agents alkylants et les glucocorticoïdes). Ils ont montré une grande efficacité dans le traitement du MM, ainsi que dans les autres néoplasies plasmocytaires.

Résumés



Résumé

Titre : Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.

Auteur : Lhoumadi MAJDA.

**Mots clés: Néoplasies plasmocytaires – Physiopathologie – Clinique –
Diagnostic biologique – Thérapies ciblées.**

Les néoplasies plasmocytaires sont des pathologies hématologiques de sévérité variable caractérisées par la prolifération d'un clone unique de plasmocytes anormaux sécrétant une immunoglobuline (Ig) complète ou non appelée paraprotéine ou aussi protéine M quantifiable dans le sérum et ou dans l'urine.

L'apparition de nouveaux agents tels que l'inhibiteur du protéasome bortézomib et les immunomodulateurs thalidomide et lénalidomide constitue un réel progrès dans la prise en charge de ces néoplasies plasmocytaires. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de transformation néoplasique a permis l'avènement de ces nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogénèse. Le but de ces traitements est d'assurer une meilleure sélectivité thérapeutique et d'atténuer les effets toxiques des thérapeutiques moins sélectives comme la chimiothérapie.

Thalidomide, lenalidomide et bortézomib permettent de nombreuses combinaisons thérapeutiques. Plusieurs essais ont été réalisés afin de comparer ces traitements en termes d'efficacité, de tolérance et de coût, et déterminer la meilleure stratégie thérapeutique

Abstract

Title: Targeted therapies in plasma cell neoplasms.

Author: Lhoumadi MAJDA.

**Keywords: plasma cell neoplasms - Pathophysiology - Clinical –
Laboratory diagnosis - Targeted therapies.**

Plasma cell neoplasms are hematological variable severity characterized by the proliferation of a single clone of abnormal plasma cells secreting immunoglobulin (Ig) or not complete also called paraprotein or M protein in serum and quantifiable or urine.

The emergence of new agents such as the proteasome inhibitor bortezomib and the immunomodulators thalidomide and lenalidomide represents real progress in the management of these neoplasms plasma cell. A better understanding of the molecular mechanisms involved in the process of neoplastic transformation has enabled the introduction of these new molecules specifically targeting a step in oncogenesis. The aim of these treatments is better therapeutic selectivity and reduces the toxic effects of less selective treatment such as chemotherapy.

Thalidomide, lenalidomide and bortezomib combination therapy allow many. Several attempts have been made to compare these treatments in terms of efficacy, safety and cost, and determine the best therapeutic strategy.

ملخص

العنوان: العلاجات المستهدفة في الأورام الخلية البلازما.

الكاتبة: ماجدة الهمادي.

كلمات البحث: الأورام الخلية البلازما - الفيزيولوجيا المرضية - السريرية - التشخيص المختبري - العلاجات المستهدفة.

اضطرابات خلية البلازما، هي عبارة عن مجموعة من أورام الدم متفاوتة الخطورة تتميز بتكاثر مجموعة واحدة من الخلايا البلازمية غير الطبيعية مع إفراز مناعي كامل أو غير كامل ويسمى بالبارابروتين أو البروتين "م" قابلة للقياس الكمي في المصل أو البول.

ظهور عدة عوامل جديدة مثل البورتزوميب الذي يعمل على منع البروتيازوم، التالدوميد و لينالدوميد يمثل تقدما حقيقيا في طرق علاج اضطرابات الخلية البلازمية. وقد مكن فهم أفضل للآليات الجزئية المشاركة في هذه الاضطرابات، ظهور جزئيات جديدة تستهدف على وجه التحديد مرحلة من هذا التحول الورمي. الهدف من العلاجات هو انتقائية أفضل مع تقليل التأثيرات السامة للعلاجات الأخرى مثل العلاج الكيميائي.

التالوميد، لينالدوميد و البورتزوميب تسمح بتركيبات علاجية متعددة. أنجزت عدة اختبارات من أجل مقارنة هذه العلاجات حيث السلامة الفعالية والتكاليف، ومن أجل تحديد أفضل استراتيجية علاجية.



Bibliographies

1. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008:200-213.
2. Feuillard J & Raphaël M (2000) Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques. *Hématologie*, 6:345-359.
3. LeBien TW & Tedder TF (2008) B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 112:1570-1580.
4. LeBien TW (2000) Fates of human B-cell precursors. *Blood*, 96:9-23.
5. Lydyard PM, Whelan A, Fanger MW (2002) L'essentiel en immunologie. Paris: *BERTI* Editions.
6. Shapiro-Shelef M & Calame K (2005) Regulation of plasma-cell development. *Nature Reviews Immunology*, 5:231-242.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.
8. Angtuca EJ, Fassas AB, Walker R, et al. multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging radiology 2004; 231:11-23.
9. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, et al. Multiple myeloma. *Lancet* 2009 ; 374 : 324-39.
10. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1599—605.
11. Korb S.M and Schwartz M.M. Multiple myeloma. *Jam soc Nephrol* 17(2006), pp.2533-2545.
12. Barille-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J, Kuehl WM, Shaughnessy J, Tricot G (2003) Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book*: 248-278.
13. Hallek, M., Bergsagel, P. L., and Anderson, K. C. (1998). Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 91, 3-21.
14. Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. *Mol Pathol* 2002; 55(5):273-83.
15. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, Leyvraz S,

Michallet M, Yakoub-Agha I, Garderet L, Marit G, Michaux L, Voillat L, Renaud M, Grosbois B, Guillerm G, Benboubker L, Monconduit M, Thieblemont C, Casassus P, Caillot D, Stoppa AM, Sotto JJ, Wetterwald M, Dumontet C, Fuzibet JG, Azais I, Dorvaux V, Zandecki M, Bataille R, Minvielle S, Harousseau JL, Facon T, Mathiot C (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*, 109:3489-3495.

16. Wulleme S, Robillard N, Lode L, Magrangeas F, Beris H, Harousseau JL, Proffitt J, Minvielle S, Avet-Loiseau H, for the Intergroupe Francophone du Myélome (2005) Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia*, 19:275-278.
17. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillerm G, Moreau P, Geneviève F, Zandecki M, Lai JL, Leleu X, Jouet JP, Bauters F, Harousseau JL, Bataille R, Mary JY (2001) Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum {beta}2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood*, 97:1566-1571.
18. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, Bastard C, Bergsagel L, Chesi M, Davies FE, Drach J, Greipp PR, Kirsch IR, Kuehl WM, Hernandez JM, Minvielle S, Pilarski LM, Shaughnessy JD, Stewart AK, Avet-Loiseau H (2004) Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research*, 64:1546-1558.
19. Pr Christian Berthou Myélome multiple, 6 décembre 2004, <file:///L:/MM/Mylomemultiple.htm>
20. L.Madalena, M.L.Facio, M.Angerosa, M.Pandolfo, P.Bresciani and M.Alejandro et al., Urinary excretion of low molecular weight proteins in patients with pure monoclonal light chain proteinuria, *J Nephrol* 20 (2007), pp.683-688.
21. Rajkumar S.V, M D, Greipp P.R. Prognostic factors in Multiple myeloma. *Hematology Oncology Clinics of North America*, 1999; 18 (6): 1295-1316.
22. Almeida J, Orfao A, Mateo G. Immunophenotypic and DNA content characteristics of plasma cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Pathology Biology*, 1999; 47 (2): 119-127.

23. Anderson K. Advances in the Biology Multiple myeloma: Therapeutic Applications. *Seminars in Oncology*.
24. Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD (2006) Chemokines in multiple myeloma. *Experimental Hematology*, 34:1289-1295.
25. Harousseau JL, Shaughnessy J, Richardson P (2004) Multiple myeloma. *Hematology, American Society of Hematology Education Program Book*: 237-256.
26. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Puthier D, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M (1995) Adhesion molecules on human myeloma cells: significant changes in expression related to malignancy, tumor spreading, and immortalization. *Cancer Research*, 55:3647-3653.
27. Barille S, Thabard W, Robillard N, Moreau P, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M (1999) CD130 rather than CD126 expression is associated with disease activity in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 106:532-535.
28. Jego G, Robillard N, Puthier D, Amiot M, Accard F, Pineau D, Harousseau JL, Bataille R, Pellat-Deceunynck C (1999) Reactive plasmocytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells. *Blood*, 94:701-712.
29. Roodman GD (2009) Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia*, 23:435-441.
30. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar V, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78:21-33.
31. The International Myeloma Working Group (IMWG) (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 121:749-757.
32. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, Hattersley J, Evans ND, Chappell MJ, Cook M, Goehl H, Storr M, Bradwell AR (2007) Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma:

in vitro and *in vivo* studies. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18:886-895.

33. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001;11:399—407.
34. Roussel M, Gastinne T, Leleu X, Myélome multiple des os, la revue du praticien, volume 59, octobre 2009, Pages 1143-1152
35. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, et al. Multiple myeloma in elderly patients : prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005 ; 75 : 370-5.
36. San Miguel JF, Gutierrez NC, Mateo G, Orfao A (2006) Conventional diagnostics in multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 42:1510-1519.
37. Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. *Spectra Biologie* 2005 ; 146 : 47-52.
38. B. Lissoir, P. Wallemacq, D. Maisin .Électrophorèse des protéines sériques : comparaison de la technique en capillaire de zone Capillarys® (Sebia) et de l'électrophorèse en gel d'agarose Hydrasys® (Sebia). *Ann Biol Clin*, vol. 61, n° 5, septembre-octobre 2003).
39. Renom G, Mereau C, Maboudou P, Périni JM. Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(11):1423-32.
40. L. Guenet, O. Decauxb, H. Lechartier, M. Ropert, B. Grosbois. Intérêt du dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques pour le diagnostic et le suivi des gammopathies monoclonales. *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 689–697
41. Paula V. Bottini. Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal Laboratory tests for evaluating the M-component. *Rev. Bras. hematol. hemoter.* 2007;29(1):23-26.
42. UKMF and NMSG: guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of MGUS. *British journal of haematology*, 147, 2009.
43. J. R. Berenson. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement *British Journal of Haematology*, july 2010.

44. Bradwell AR, Carr-smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin chem* 2001; 47:673-80.
45. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48:1437-44.
46. Bradwell AR. *Serum Free Light Chain Analysis*. 4th Edition. Birmingham: The Binding Site Ltd; 2006.
47. Bidet, G. Marit, A.M. Bérard. Intérêt du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. *Ann Biol Clin*, vol. 66, n° 4, juillet-août 2008).
48. Céline Beauvillain et al. Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'Ig pour l'exploration des gammopathies monoclonales. *Revue francophone des laboratoires* ; juillet aout 2008 ; n°404.
49. Wolff F, Mesquita M, Corazza F, Demulder A, Willems D. False positive carbohydrate-deficient transferrin results in chronic hemodialysis patients related to the analytical methodology. *Clin Biochem*. 2010 Sep;43(13-14):1148-51.
50. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BGM, on behalf of the International Myeloma Working Group (2009) International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23:215-224.
51. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008; 22:1933-7.

52. Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T et al. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma, *Kyrtsolis, Semin Hematol.* 2009; 46: 110-17.
53. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* 2008;111:4908–15.
54. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20(9): 1467-73.
55. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K et al. Light chain escape multiple myeloma - an escape phenomenon from plateau phase: report of largest patient series using LC monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135(3): 477-84.
56. J. Tate. Quantitative Serum Free Light Chain assay – Analytical issues *Clinical Biochemistry Reviews* Vol.30 August 2009.
57. Briand PY, Decaux O, Caillon H, Grosbois B, Le Treut A, Guenet L. Analytical performance of the serum free light chain assay. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(1):73-9.
58. O. Decaux, M.-P. Beaumont, S. Besnard, N. Collet, M. Sebillot, B. Grosbois, L. Guenet. Étude de l'apport d'un nouveau test (Hevylite™), permettant le calcul d'un rapport IgGκ/IgGλ et IgAκ/IgA λ, pour l'évaluation de la réponse au traitement du myélome multiple. *La Revue de médecine interne* 31S (2010) S342–S403
59. Rawstron AC, Et al. on behalf of the European Myeloma Network (2008) Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 93:431-438.
60. Raja K, Kovarova L, Hajek R (2010) Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *British Journal of Haematology*, 149:334-351.
61. Paiva B, Almeida J, Perez-Andres M, Mateo G, Lopez A, Rasillo A, Vidriales MB, Lopez- Berges MC, San Miguel JF, Orfao A (2010) Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Clinical Cytometry*, 78B:239-252.

62. Mateo G, et al. San Miguel JF (2008) Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 26:2737-2744.
63. Moreau P, Hulin C, Facon T. Frontline treatment of multiple myeloma in elderly patients. *Blood Rev.* 2008 nov; 22:303-309.
64. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol* 2005; 23:3412—20.
65. Durie BG & Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36:842-854.
66. A. Dispenzieri, R.A. Kyle. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy *Best Pract. Res. Clin. Haematol*, 18 (2005), pp. 553–568.
67. Saccaro S, Fonseca R, Veillon DM, Cotelingam J, Nordberg ML, Bredeson C, et al. Primary plasma cell leukaemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78(4):288-94.
68. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 564-9.
69. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implication for progression to overt multiple myeloma. *Hematol oncol clin North Am* 1997; 11:71-87.
70. Zandecki .M, Geneviève .F, Jégo .P, Grosbois .B .Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 1060-74.
71. Kyle RA. Benign monoclonal gammopathy. A misnomer? *JAMA* 1984 ; 251 : 1849-54.
72. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ3rd, Bradwell AR, Clark RJ et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*.2005; 106: 812-7.)

73. Geneviève F, Facon T, lai JL, Bernardi F, Blanchet O, Boasson M et al. Plasma cell aneuploidy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 1997; 90(suppl1):525.
74. Drach J, Angerler J, Schuster J, Rothermundt C, Thalhammer R, Haas OA et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 1995; 86: 3915-21.
75. Zandecki M, Obein V, Bernardi F, Soenen V, Flactif M, Lai J et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: chromosome changes are a common finding within bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*. 1995; 90: 693-6.
76. Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, Facon T, Brigaudeau C, Harousseau JL et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome*. *Blood*. 1999; 94: 2583-9.
77. Konisberg R, Ackerman J, Kaufmann H, zojer N, Urbauer E, Kromer H et al. deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2000; 14:1975-1979.
78. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau JL et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome*. *Cancer Res*. 1999; 59: 4546-50.
79. Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Harousseau JL, Rapp MJ, Juge- Morineau N, Wijdenes J, et al. Expression of CD40 and CD28 in human myeloma cells: a comparative study with normal plasma cells. *Blood* 1994; 84: 2597-603.
80. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, Blade J, Gonzalez M, Garcia- Sanz R, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. *Am J Pathol* 1998; 152: 1655-65.

- 81.** Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic differences of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993; 81: 2658-63.
- 82.** Zandecki M, Facon T, Bernardi F, Izydorzyc V, Dupont L, François M, et al. CD19 and immunophenotype of bone marrow plasma cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Clin Pathol* 1995; 48: 548-52.
- 83.** Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Clin Haematol* 1995; 8: 761-81.
- 84.** Boccadoro M, Pileri A. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Clin Haematol* 1995; 8: 705-19.
- 85.** Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*. 1996; 87: 912-8.
- 86.** Blade J, Lopez-Guillermo A, Rozman C, Cervantes F, Salgado C, Aguilar JL et al. Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 1992; 81: 391-4.
- 87.** Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1625-34.
- 88.** Pasqualetti P, Festuccia V, Collacciani A, Casale R. The natural history of monoclonal gammopathy of undetermined significance. A 5- to 20-year follow-up of 263 cases. *Acta Haematol*. 1997; 97: 174-9.
- 89.** van de Poel MH, Coebergh JW, Hillen HF. Malignant transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance among out-patients of a community hospital in southeastern Netherlands. *Br J Haematol*. 1995; 91: 121-5.
- 90.** Vuckovic J, Ilic A, Knezevic N, Marinkovic M, Zemunik T, Dubravcic M. Prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 1997; 97: 649-51.

91. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812-7.
92. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, *et al.* New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110: 2586-92.
93. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-7.
94. Kumar S. Solitary plasmacytoma: is radiation therapy sufficient. *Am J Hematol* 2008; 83:695-6.
95. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dinçbas FO, *et al.* Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:210-7.
96. Dore GM, Landgren O, Mc Glynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009; 144:86-94.
97. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton 3rd LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101:2667-74.
98. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997; 90:2127-47.
99. Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, Schmitz-Rode T, Blaum M, Fabry U, *et al.* Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *Am J Roentgenol* 2002; 178:1429-36.

100. Baur-Melnyk A, Buchmann S, Durr HR, Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005; 55:56-63.
101. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson D, Stewart K. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: Impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:113–20.
102. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:1063–7.
103. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, et al. Clinical and prognosis features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish oncology group-Sarcoma working party. *Am J Hematol* 2008; 83:702-7.
104. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, Delasalle K, Alexanian R. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:587-90.
105. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006;108:1979-83.
106. Mendenhal W, Mendenhal C, Mendenhal N. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. *Am J otolaryngol* 2003; 24:395-9.
107. Lopez A, Mendez F, Puras-Báez A. extramedullary plasmacytoma invading the bladder: case report and review of the literature. *Urol oncol* 2003; 21:419-23.
108. Sautar R, Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma *BJH* 2004; 124:717-26.
109. Hashiguchi K, Iwai A, Inour T, Okudaira K, Miyazaki K, et al. Extramedullary plasmacytoma of the rectum arising in ulcerative colitis : a case report and review. *Gatrountest Endosc* 2004; 59:304-7.
110. Angel G, Petti N, Remotti D, Ruscio C, Blandino F, Majoliino I. Testicular plasmacytoma : a case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 71:98-104.

111. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B et al. Extramedullary plasmacytoma : tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85(11):2305-2314.
112. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-96.
113. Desiikan KR, Dhodapkar MV, Hough T, et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymph* 1997 ; 27 : 316-9.
114. Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncology* 1993 ; 11 : 914-20
115. Hurle MR, Helms LR, Lin L, Chan W, Wetzel R. A role for destabilizing amino acid replacement in light-chain amyloidosis. *PNAS* 1994; 91:5446–5450.
116. Alim MA, Yamaki S, Hossain MS, Takeda K, Kozima M, Izumi T, et al. Structural relationship of kappa type light chains with AL amyloidosis: multiple deletions found in a VkIV protein. *Clin Exp Immunol* 1999;118:344–348.
117. Stevens F, Myatt E, Chong-Hwan C, Westholm F, Eulitz M, Weiss D, Murphy C, Solomon A, Schiffer. A molecular model for self-assembly of amyloid fibrils: immunoglobulin light chains. *Biochemistry* 34 : 10697-702.
118. Comenzo RL, Wally J, Kica G, Murray J, Ericsson T, Skinner M, et al. Clonal immunoglobulin light chain variable region germline gene use in AL amyloidosis: association with dominant amyloid-related organ involvement and survival after stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1999; 106:744–751.
119. Perfetti V, Casarini S, Palladini G, Vignarelli MC, Klersy C, Diegoli M, et al. Analysis of V(lambda) -J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. *Blood* 2002; 100:948–953.
120. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, Allmer C, Kyle RA, Gertz MA, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation

and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood* 2003; 101: 3801–3808.

121. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V (L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98:714–720.
122. Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, Ahmann GJ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2001; 98:2266–2268.
123. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Smith L, Bradwell AR, Hawkins PN. Detection of monoclonal free light chains by nephelometry in systemic AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2002; 117(suppl1):94–100.
124. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1991; 83:808–816 A Doppler echocardiography study.
125. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med* 2000; 109:181–188.
126. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998; 42:727–734.
127. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine* 2003; 82: 291–298.
128. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2002. *Amyloid* 2002;9:197–200.
129. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45–59.
130. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:126–32.

131. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125:681–700.
132. RANDALL RE, WILLIAMSON WC Jr, MULLINAX F et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med*, 1976; 60: 293-299.
133. PREUD'HOMME JL, MOREL-MAROGER L, BROUET JC et al. Synthesis of abnormal heavy and light chains in multiple myeloma with visceral deposition of monoclonal immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*, 1980; 42: 545-553.
134. AUCOUTURIER P, KHAMLIHI AA, TOUCHARD G et al. Brief report: heavy-chain deposition disease. *N Engl J Med*, 1993; 329: 1389-1393.
135. MOULIN B, DERET S, MARIETTE X et al. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking CH1. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 519-528.
136. LIN J, MARKOWITZ GS, VALERI AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: The disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 1482-1492.
137. Hamidou MA, Gires C, Moreau A, Martin S, Buzelin F, Grolleau JY. Lambda light chain deposition disease presenting as sicca syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:587–8.
138. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (Heavy) chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1342–50.
139. Debiais C, Moumas E, Lacombe C, Baron M, Sechet A, Vérove C, Goujon J-M, Gombert J-M, Bridoux F, Touchard G. Maladie de dépôts de chaîne lourde alpha : à propos d'une observation. *Néphrologie & Thérapeutique* 7 (2011) 411–447.
140. Pozzi C, Fogazzi GB, Banfi G, Strom EH, Ponticelli C, Locatelli F. Renal disease and patient survival in light chain deposit disease. *Clin Nephrol* 1995; 43:281–7.
141. Kaplan B, Livneh A, Gallo G. (2007) Charge differences between in vivo deposits in immunoglobulin light chain amyloidosis and non-amyloid light chain deposition disease. *Br J Haematol*. 136(5), 723-8.
142. DENOROY L, DÉRET S, Aucouturier P. Overrepresentation of the VκIV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol Lett*, 1994; 42: 63-66.

143. BUXBAUM JN, CHUBA JV, HELLMAN GC et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. *Ann Intern Med*, 1990 ; 112 : 455-464.
144. DERET S, CHOMILIER J, HUANG DB et al. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Eng*, 1997 ; 10 :1191-1197.
145. HUSBY G, BLICHFELDT P, BRINCH L et al. Chronic arthritis and γ heavy chain disease : coincidence or pathogenic link? *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 257-264.
146. SOMA J, SATO K, SAKUMA T et al. Immunoglobulin gamma3-heavy-chain deposition disease: report of a case and relationship with hypocomplementemia. *Am J Kidney Dis*, 2004; 43: E10-E16.
147. RONCO PM, ALYANAKIAN MA, MOUGENOT B et al. Light chain deposition disease: a model of glomerulosclerosis defined at the molecular level. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 1558-1565.
148. KHAMLIHI AA, AUCOUTURIER P, PREUD'HOMME JL et al. Structure of abnormal heavy chains in human heavy chain deposition disease. *Eur J Biochem*, 1995; 229: 54-60.
149. STOKES MB, HOLLER S, CUI Y et al. Expression of decorin, biglycan, and collagen type i in human renal fibrosing disease. *Kidney Int*, 2000; 57: 487-498.
150. KHURANA R, GILLESPIE JR, TALAPATRA A et al. Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. *Biochemistry*, 2001; 40: 3525-3535.
151. TENG J, RUSSELL WJ, GU X et al. Different types of glomerulopathic light chains interact with mesangial cells using a common receptor but exhibit different intracellular trafficking patterns. *Lab Invest*, 2004; 84: 440-451.
152. POZZI C, D'AMICO M, FOGAZZI GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis*, 2003; 42: 1154-1163.

- 153.**KHOOR A, MYERS JL, TAZELAAR HD et al. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: clinicopathologic analysis of three cases. *Am J Clin Pathol*, 2004; 121:200-204.
- 154.**Lagueny A, Bouillot S, Vital C, Ferrer X, Larrieu J.-M, Vital A. Le syndrome POEMS (ou syndrome de Crow-Fukase) *Revue Neurologique*, Volume 160, Issue 3, March 2004, Pages 285-295.
- 155.**Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ *et al.* « POEMS syndrome: definitions and long-term outcome » *Blood* 2003; 101:2496–2506.
- 156.**Soubrier M. Syndrome POEMS. *Presse Med.* 2007; 36: 1676–82.
- 157.**Lenglet T. La polyneuropathie du syndrome POEMS. *La Lettre du neurologue* 2009, vol. 13, 9: 259-266
- 158.**SOUBRIER M, DUBOST JJ, SERRE AF et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 786-787.
- 159.**Michizono K, Umehara F, Hashiguchi T *et al.* « Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9, and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome » *Neurology* 2001;56:807–810.
- 160.**Neuropathie périphérique révélatrice d'un POEMS syndrome : à propos d'un cas - POEMS syndrome revealed by a peripheral neuropathy. *African journal of neurological sciences* 2005, vol 24, n° 2.
- 161.**Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. « POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome » *Am. J. Med.* 1994; 97:543-553.
- 162.**Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, Mandrekar J, Suarez GA, Dyck PJ. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:480–6.
- 163.**Charif M, Blard JM, Pages M. Syndrome de POEMS à révélation ophtalmologique. *Rev Neurol* 2000;156:1151-3

- 164.**M. Soubrier, C. Sauron, B. Souweine, C. Larroche, B. Wechsler, L. Guillevin *et al.* Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis*, 34 (1999), pp. 633–638.
- 165.**P. Lesprit, B. Godeau, F.J. Authier, M. Soubrier, M. Zuber, C. Larroche *et al.* Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*, 157 (1998), pp. 907–911.
- 166.**Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:591–601.
- 167.**Morinet F, Marty M, Bedairia N. Cancérologie : cibles et traitements ciblés. *Pathologie Biologie* 60 (2012) 215–216.
- 168.**Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*.2008; 77: 9-311.
- 169.**Grève J, Decoster L, Van Meerbeek J, Vermeij J, Teugels E, Schallier D. Targeted therapies in the treatment of non-small cell lung cancer. *Bull Cancer*.2008; 95: 64-358.
- 170.**Robert J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogénèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull Cancer* 2006: 5-16
- 171.**Aissi S, Ben Mrad M, Zaraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Therapies anticancéreuses ciblées vers : vers une nouvelle toxicologie .*Pathologie Biologie* 60 (2012) 234–238.
- 172.**Robert J. Qu'est-ce qu'une thérapeutique ciblée ? Le point de vue du biologiste. *Bull Cancer* 2007; 94 (Suppl. FMC): F101-11.
- 173.**André T. Thérapies ciblées en cancérologie. Une terminologie ambiguë. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 391–392.
- 174.**Dreyer C et al. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 416–424.
- 175.**Massard C. Thérapie ciblées. *La lettre du cancérologue*, supplément IV au vol XIX, n°6 Juillet 2010.
- 176.**Vignot S, Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées - De la biologie aux applications. *John Libbey*; 2008.

177. Raymond E. Le concept de cible en cancérologie. John Libbey Eurotext et AMGEN, 2008.
178. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 mars 4;144(5):646–74.
179. De Cremoux P, Robert J. Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques *Pathologie Biologie* 60 (2012) 217–222.
180. El Maalouf G, Boige V. Inhibiteurs de la transduction du signal : quoi de neuf à l'ASCO 2008. *La lettre du cancérologue*- Vol. XVII -n°7- septembre 2008.
181. Perbet T, Collettes-Y. Les inhibiteurs des histones déacétylases en onco-hématologie. *Correspondances en onco-hématologie* -Vol.III -n°4-octobre-novembre-septembre 2008.
182. Vignot S, Pecuchet N, Cluzeau T, Thibault C, Mounier N. Inhibiteurs des histone-désacétylases : la régulation épigénétique sort de l'ombre. *Bull Cancer* vol. 97. N°8. août 2010.
183. Park DJ, Lenz HJ. The role of proteasome inhibitors in solid tumors. *Ann Med* 2004; 36: 296-303.
184. Spano J-P, Bay J-O, Blay J-Y, Rixe O. L'inhibition du protéasome : une nouvelle approche thérapeutique en onco-hématologie. *Bull Cancer* 2005; 92 (11): 945-52.
185. Katzel j, Fannucchi M, Li Z. recent advances of novel targeted therapy in non small cell lung cancer. *hematol and oncol*, 2009; 2: 1-18.
186. Dansereau S, Ferron D. La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'iceberg Deuxième partie: L'angiogénèse. *Pharmactuel*- Vol. 41- N° 3- Mai - Juin - Juillet 2008.
187. Folkman J. Angiogenèse Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. *Harrison. Principes de Médecine Interne*. 15e éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 2002:517-30.
188. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105:1383-94.
189. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19(suppl 3):7-16.

190. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(8):579-91.
191. Ellis LM. The biology of VEGF and tumor angiogenesis. *Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside* décembre 2004; 5(2):4-10.
192. Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(suppl 5):S4-S20.
193. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiD) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
194. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1011-27.
195. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep.* 2008; 41: 86-278.
196. Melchert M, List A. The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(7-8):1489-99.
197. Knobloch J, Ruther U. Shedding light on an old mystery: thalidomide suppresses survival pathways to induce limb defects. *Cell Cycle.* 2008;7:1121–7
198. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: Resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays.* 2009; 31:1327–1336
199. Ito T, Ando H, Handa H. *Cell Mol Life Sci.* 2011 May; 68(9):1569-79.
200. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4082-5.
201. Durupt F, Coutet J, Salles B, Penaud J.F, Durupt S. Thalidomide en 2005 : mise au point et utilisation pratique. *J Pharm Clin* 2005 ; 24 (3) : 145-57.
202. Legros L, Fenaux P. Physiopathologie de l'angiogenèse dans les myélodysplasies. *VEGF Actu* n°8 Décembre 2007 :10-12.
203. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25:342–95.
204. Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15:1950–61.

- 205.**Meierhofer C,Wiedermann CJ. New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2003; 6:92–9.
- 206.**Settles B, Stevenson A, Wilson K, Mack C, Ezell T, Davis MF, et al. Down-regulation of cell adhesion molecules LFA-1 and ICAM-1 after in vitro treatment with the anti-TNF-alpha agent. *Cell Mol Biol* 2001; 47:1105–14.
- 207.**Payvandi F, Wu I, Haley M, Gupta D, Zhang L, Schafer P, et al. Thalidomide analogs IMiDs inhibit expression of cyclooxygenase-2 in multiple myeloma cell line and LPS stimulated PBMCs. *Blood* 2001;98:641a.
- 208.**thalidomide Attiga FA, Fernandez PM,Weeraratna AT, Manyak MJ, Patierno SR. Inhibitors of prostaglandin synthesis inhibit human prostate tumor cell invasiveness and reduce the release of matrix metalloproteinases. *Cancer Res* 2000;60:4629–37.
- 209.**Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, Mitsiades C, Mitsiades N, Hayashi T, et al. NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277:16639–47.
- 210.**Moehler TM, Ho AD, Goldschmidt H, Barlogie B. Angiogenesis in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:227-44.
- 211.**Courtois G, Agou F, Michel L. Inhibition pharmacologique de la voie de signalisation NF-κB. *Hématologie* 2006; 12 (1): 50-60.
- 212.**Majumdar S, Lamothe B, Aggarwal BB. Thalidomide suppresses NF-kappa B activation induced by TNF and H₂O₂, but not that activated by ceramide, lipopolysaccharides, or phorbol ester. *J Immunol* 2002; 168:2644–51.
- 213.**Oliver SJ. The Th1/Th2 paradigm in the pathogenesis of scleroderma, and its modulation by thalidomide. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:486–91.
- 214.**Davies FE, Raje N, Hideshima T, Lentzsch S, Young G, TaiYT, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:210–6.
- 215.**Hideshima T, Chauhan D, ShimaY, Raje N, Davies FE, TaiYT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96:2943–50.

- 216.** Hideshima T, Chauhan D, Teoh G, Raje N, Treon SP, Tai YT, et al. Characterization of signaling cascades triggered by human interleukin-6 vs Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-encoded viral interleukin-6. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1180–9.
- 217.** Mitsiades CS, Mitsiades N, Poulaki V, Akiyama M, Chauhan D, Hideshima T, et al. IGF-1-induced activation of NF- κ B and upregulation of intracellular anti-apoptotic proteins in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2001; 98:473.
- 218.** Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002; 99:4525–30.
- 219.** Leleu X, Micol J.B, Guieze R, Berthon C, Kuhnovsky F, Terriou L, Moreau A.S, Yakoub-Agha I, Bauters F, Facon T. Thalidomide : mécanismes d'action et indications en hématologie. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 119–127.
- 220.** Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825–31.
- 221.** Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112:3107–14.
- 222.** Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1209–18.
- 223.** Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3664–70.
- 224.** Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y, et al. Melphalan + Prednisone versus Melphalan + Prednisone + Thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in

- elderly patients: Final analysis of the dutch cooperative group HOVON 49 study. *Blood* 2008; 112:649.
- 225.**Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26:2171—7.
- 226.**Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3289–94.
- 227.**Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: ten years later. *Blood* 2008; 111:3968–77.
- 228.**Desport E, Moumas E, Abraham J, Delbès S, Lacotte-Thierry L, Touchard G, Femand J-P, Bridoux F, Jaccard A. Traitement actuel de l'amylose AL. *Néphrologie et Thérapeutique* 7(2011) 467–473.
- 229.**Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone ± thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007; 139: 224-33.
- 230.**Kim S.Y, Lee S.A, Ryoo H.M, Lee K.H, Hyun M.S, Bae S.H. Thalidomide for POEMS syndrome *Ann Hematol*, 85 (2006), pp. 545–546.
- 231.**Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiakovou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004; 117: 508-15.
- 232.**Mileshkin L, Prince HM.The troublesome toxicity of peripheral neuropathy with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2276-9.
- 233.**Drouet L. Risque thrombo-embolique de la thalidomide et des thérapeutiques anti-angiogéniques utilisées dans les cancers. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2008 ; 20 (5) :227-238.
- 234.**Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: ten years later. *Blood* 2008; 111:3968–77.
- 235.**Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1040-3.

- 236.**Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, Barlogie B, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med* 2002; 112:412-3.
- 237.**Onozawa M, Hashino S, Sogabe S, Haneda M, Horimoto H, Izumiyama K, et al. Thalidomide induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2426-7.
- 238.**Gieseler F. Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivatives. *Thromb Haemost.* 2008 Jun; 99(6):1001-7. Review. Erratum in: *Thromb Haemost.* 2008 Jul; 100(1):171.
- 239.**Gandhi AK, Kang J, Capone L, et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 155-67.
- 240.**Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiD) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
- 241.**Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1925-32.
- 242.**Munemasa, S., Sakai, A., Kuroda, Y., Okikawa, Y., Katayama, Y., Asaoku, H., Kubo, T., Shimose, S., and Kimura, A. (2008). Osteoprogenitor differentiation is not affected by immunomodulatory thalidomide analogs but is promoted by low bortezomib concentration, while both agents suppress osteoclast differentiation. *International journal of oncology* 33, 129-136.
- 243.**Galustian C, Dalgleish A. Lenalidomide: a novel anticancer drug with multiple modalities. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 125-33.
- 244.**LeBlanc, R., Hideshima, T., Catley, L.P., Shringarpure, R., Burger, R., Mitsiades, N., Mitsiades, C., Cheema, P., Chauhan, D., Richardson, P.G., et al. (2004). Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 103, 1787-1790.
- 245.**Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357:2133-42.

- 246.**Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123–32.
- 247.**Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007; 110:74.
- 248.**Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357(21):2123–32.
- 249.**Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007 Nov 22; 357(21):2133–42.
- 250.**Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 Nov; 23(11):2147–52.
- 251.**Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2009 juin; 82(6):426– 32.
- 252.**Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide (Revlimid [R]), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM). *Blood* 2009; 113:4137–43.
- 253.**Attal M, Cristini C, Marit G, Caillot D, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:577s.
- 254.**Decaux O, Fuzibet J.G, Hulin C, Rodon P, Mathiot C, Marit G, Roussel M, Facon T, Avet-Loiseau H, Moreau P, Grosbois B, Attal M. Efficacité d'un traitement d'entretien du myélome multiple par Lenalidomide après autogreffe de cellules

souches chez les patients de moins de 65 ans. Résultats du protocole IFM 05-01. La Revue de médecine interne 32S (2011) S45–S98.

- 255.**Santhorawala V, Wright D.G, Rosenzweig M, Finn K.T, Fennessey S, Zeldis J.B *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial *Blood*, 109 (2007), pp. 492–496
- 256.**Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust ST, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465-70.
- 257.**Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X, Bridoux F *et al.* Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study *Blood*, 116 (2010), pp. 4777–4782.
- 258.**Merlini G, Palladini G. Amyloidosis is a cure possible ? *Annals of Oncology* 2008 ; 19 (suppl 4) : iv63-iv66.
- 259.**Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011; 86(7):591-601.
- 260.**Jaccard A, Abraham J, Recher C, Dulery R, Guichard I, Haroche J, Asli B, Amoura Z, Brissaud J.M, Musset L, Facon T, Leblond V, Moreau P, Fermand J.P, Bordessoule D. Lenalidomide Therapy in Nine Patients with POEMS Syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 3872.
- 261.**Royer B, Merlusca L, Abraham J, Musset L, Haroche J, Choquet S, Leleu X, Sebban C, Decaux O, Galicier L, Roussel M, Recher C, Banos A, Guichard I, Brisseau JM, Godmer P, Hermine O, Deplanque G, Facon T, Asli B, Leblond V, Fermand JP, Marolleau JP, Jaccard A. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: A retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol.* 2012 Dec 10.
- 262.**Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer.* 2008 Apr 1; 112(7):1522-8.

- 263.**Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 févr;22(2):414–23.
- 264.**Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010 août 15; 116(16):3807–14.
- 265.**Di Raimondo, F. & Conticello, C., 2010. Captivating bortezomib: an active but still mysterious drug. *Leukemia research*, 34(4), p.411-412.
- 266.**Frankland-Searby, S. & Bhaumik, S.R., 2012. The 26S proteasome complex: An attractive target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1825(1), p.64-76.
- 267.**Crawford L.J., Walker, B. & Irvine, A.E., 2011. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Journal of cell communication and signaling*, 5(2), p.101-110.
- 268.**Williams SA, McConkey DJ. Proteasome inhibition and apoptosis. In: Adams J, editor. *Proteasome inhibitors in cancer therapy*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2004. p. 85-98.
- 269.**Mitsiades CS, Mitsiades N, Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Proteasome inhibition as a therapeutic strategy for hematologic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(3):465-76.
- 270.**Fennell, D.A., Chacko, A. & Mutti, L., 2008. BCL-2 family regulation by the 20S proteasome inhibitor bortezomib. *Oncogene*, 27(9), p.1189-1197.
- 271.**Boccardo M, Morgan G, Cavenagh J. Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy. *Cancer Cell Int* 2005; 5(1):18.
- 272.**Orlowski RZ. The ubiquitin proteasome pathway from bench to bedside. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005:220-5.
- 273.**Brignole C, Marimpietri D, Pastorino F, et al. Effect of bortezomib on human neuroblastoma cell growth, apoptosis, and angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16):1142-57.

- 274.**Hamner JB, Dickson PV, Sims TL, *et al.* Bortezomib inhibits angiogenesis and reduces tumor burden in a murine model of neuroblastoma. *Surgery* 2007; 142(2):185-91.
- 275.**Papageorgiou A, Kamat A, Benedict WF, Dinney C, McConkey DJ. Combination therapy with IFN-alpha plus bortezomib induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human bladder cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(12):3032-41.
- 276.**Jacquemont C, Taniguchi T. Proteasome function is required for DNA damage response and fanconi anemia pathway activation. *Cancer Res* 2007; 67(15):7395-405.
- 277.**San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906–17.
- 278.**San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: Bortezomib plus Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112:650.
- 279.**Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, *et al.* Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010 oct 20;28(30):4621–9.
- 280.**Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, *et al.* Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010 déc18;376(9758):2075–85.
- 281.**Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, *et al.* Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011 nov 24; 118(22):5752–5758.

- 282.**Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2010 avr 20; 28(12):2077–84.
- 283.**Mellqvist U-H, Westin J, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Improved Response Rate with Bortezomib Consolidation After High Dose Melphalan: First Results of a Nordic Myeloma Study Group Randomized Phase III Trial in BLOOD. *American Society of Hematology*; 2009 vol 114, issue 22, pp 221-221.
- 284.**Richardson PG, Sonneveld P, SchusterMW,et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98
- 285.**Moreau P, Coiteux V, Hulin C, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:1908–11.
- 286.**Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25:3892–901.
- 287.**Reece D.E, Santhorawala V, Hegenbart U, Merlini G, Palladini G, Femand J.P *et al.* Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study *Blood*, 114 (2009), pp. 1489–1497
- 288.**Kastritis E, Wechalekar A.D, Dimopoulos M.A, Merlini G, Hawkins P.N, Perfetti V *et al.* Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 1031–1037.
- 289.**Lamm W, Willenbacher W, Lang A, Zojer N, Muldur E, Ludwig H, et al.Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011; 90:201–6.
- 290.**Zonder J.A.S.V, Snyder R.M, Matos J, Terebelo H, Janakiraman N.Y, Mapara M *et al.* Melphalan and dexamethasone plus bortezomib induces hematologic and organ responses in AL amyloidosis with tolerable neurotoxicity *Blood (ASH Annual meeting abstracts)*, 114 (2009), p. 746

- 291.**Lorenz EC et al. Long-term outcome of autologous stem cell transplantation in light chain deposition disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jun; 23(6):2052-7.
- 292.**Royer B et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int*. 2004 Feb; 65(2):642-8
- 293.**Kastritis E et al. Treatment of light chain deposition disease with bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*. 2009 Feb; 94(2):300-2.
- 294.**Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *BLOOD*, 14 JUNE 2012, VOLUME 119, NUMBER 24, pp: 5650-58.
- 295.**Tang X, Shi X, Sun A, et al. Successful bortezomib- based treatment in POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2009; 83(6):609-610.
- 296.**Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, Kocakaya O, Uzay A, Bayik M. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2010; 84(2):175-177.
- 297.**Warsame R, Kohl I, Dispenzieri A. Successful use of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone to treat a case of multiply relapsed POEMS syndrome.*Eur J Haematol*. 2012 Jun; 88 (6):549-50.
- 298.**Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol*. 2009 Oct 20; 27(30):5008–14.
- 299.**Lacy M, Gertz M, Hayman M, et al. Activity of pomalidomide plus dexamethasone (Pom/Dex) in dual lenalidomide/bortezomib refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2010; 28: 573.
- 300.**Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman S.R, Kumar S.K, Dingli D, Zeldenrust S.R, Mikhael J.R, Hall R, Rajkumar S.V, Reeder C, Fonseca R, P. Bergsagel L, Stewart A.K, Roy V, Witzig T.E, Lust J.A, Russell S.J, Gertz M.A, Lacy M.Q. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012; 119(23):5397-5404.
- 301.**Ruschak, A.M. et al., 2011. Novel Proteasome Inhibitors to Overcome Bortezomib Resistance. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(13), p.1007-1017.
- 302.**Khan ML, Stewart AK. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol*. 2011 mai;7(5):607–12.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :


-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les précédentes 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 pas 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 des actes criminels.

-Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais engagements . »



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
 - أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعترف لهم بالجميل و أبقى دوما و فية لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و كذا بالاستقامة و الترفع.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- و الله على ما أقول شهيد."

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 36

سنة : 2013

العلاجات المستهدفة في أورام الخلية البلازمية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : ماجدة الهماضي

المزداة في: 9 نونبر 1988 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأورام الخلية البلازما - الفيزيولوجيا المرضية - السريرية - التشخيص المختبري -
العلاجات المستهدفة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ مبرز في علم الكيمياء الإحيائية

السيدة: منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم