



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N°091/17

Le myélome ( à travers une étude rétrospective à propos  
de 50 cas suivis dans le service de médecine interne  
de l'hôpital militaire My Ismail )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/05/2017

PAR

Mlle. TONNI MERYAM

Né le 07 Février 1990 à Meknés

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Myélome - Gammopathie - Ostéolyse - Chimiothérapie - Autogreffe

JURY

- M. EL BAAJ MOHAMED ..... PRESIDENT & RAPPORTEUR  
Professeur agrégé de Médecine Interne
- M. ALOUCH LHOUSAINÉ .....  
Professeur agrégé de Biochimie
- M. MOUDEN MOHAMED KARIM.....  
Professeur agrégé de Médecine Interne
- Mme. RABHI SAMIRA.....  
Professeur agrégé de Médecine Interne
- M. EDDOU HICHAM..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant d'hématologie clinique
- } JUGES

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>PHYSIOPATOLOGIE</b> .....	15
I. Rappel physiologique.....	16
II. physiopathologie.....	27
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	47
I. Patients .....	48
II. Matériel et Méthodes.....	48
<b>RESULTATS</b> .....	55
I. Aspects épidémiologiques .....	56
A. Nombre de patients .....	56
B. Age .....	56
C. sexe.....	57
D. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	57
II. Admission.....	58
III. Antécédents de nos patients .....	59
IV. Aspects cliniques .....	60
A. Motif de consultation .....	60
B. Délai de consultation.....	60
C. Etat général des patients.....	60
D. Manifestations cliniques au diagnostic.....	61
V. Aspects biologiques.....	65
A. Bilan hématologique.....	65
1. Hémogramme (NFS + frottis sanguin).....	65
2. myélogramme.....	66
3. Biopsie osteomédullaire(BOM) .....	66
B. Données biochimiques .....	67
1. protidémie.....	67
2. Electrophorèse des protides sériques.....	67
3. Immunoélectrophorèse des protides sériques.....	68

4. Dosage pondéral des Ig sériques .....	68
5. Dosage des chaînes légères libres .....	68
6. Protéinurie de 24h et PBJ.....	68
7. Immunoélectrophorèse des protéines urinaires .....	69
C. Bilan de retentissement et Pronostic.....	70
1. Calcémie .....	70
2. Fonction rénale.....	70
3. Albumine .....	71
4. Béta-2 microglobuline .....	71
5. LDH.....	72
6. L'étude cytogénétique par FISCH .....	72
VI. Aspects radiologiques.....	73
VII. Classifications pronostiques .....	75
VIII. Aspects thérapeutiques.....	76
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>82</b>
I. Historique .....	83
II. Epidémiologie.....	86
A. Incidence .....	86
B. L'âge.....	87
C. Sexe .....	88
III. Diagnostic positif .....	89
A. Les caractéristiques cliniques.....	89
1. les symptômes cliniques habituels .....	89
2. Complications .....	94
B. La Biologie du MM .....	99
1. Bilan diagnostique .....	99
2. Bilan biochimiques .....	105
3. BILAN DE RETENTISSEMENT .....	112
4. Bilan pronostic.....	114

C. Radiologie:.....	116
1. Radiographies standard du squelette.....	116
2. Scanner corps entier (ou Low Dose CT).....	120
3. IRM .....	121
4. Imagerie par TEP .....	122
5. La scintigraphie .....	123
D. Les critères diagnostiques .....	124
1. Critères de myélome du groupe swog 1 .....	124
2. Critères diagnostiques de MM selon IMWG 2003 .....	125
3. Les nouveaux Critères Diagnostiques 2014.....	125
IV. Les formes cliniques .....	127
A. Plasmocytome solitaire .....	127
B. Syndrome POEMS .....	128
C. Leucémie à plasmocytes .....	129
D. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale.....	129
V. Classification pronostique.....	130
A. Classification de Durie et Salmon.....	130
B. Classification de Durie et Salmon PLUS .....	132
C. International Staging System ISS.....	133
D. International Staging System révisé ISS.....	135
VI. Traitement.....	137
A. Objectifs de traitement.....	137
B. Réponse au traitement .....	138
C. Moyens thérapeutiques .....	140
D. Indications :.....	151
<b>CONCLUSION</b> .....	157
<b>RÉSUMÉS</b> .....	159
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	166

## Abréviations

**AC** :acide

**ADP**: adénopathie

**AEG**: altération de l'état général

**AHAI**: anémie hémolytique auto immune

**BJ**: bence jones

**CHL**: chaîne légère

**CLL**: chaîne légère libre

**CRP**: protéine c réactive

**DHA**: déshydratation

**ECBU**: examen cyto bactériologique des urines

**EPP**: électrophorèse des protéines plasmatiques

**GB**: globule blanc

**HB**: hémoglobine

**HMG**: hépatomégalie

**IEPP**: immunofixation de l'électrophorèse des protéines plasmatiques

**IFS**: immunofixation sérique

**IG**: immunoglobuline

**IL6**: interleukine 6

**IR**: insuffisance rénale

**IV**: intra veineux

**LC**: lymphocyte

**LDH**: lactico-deshydrogénase totale

**NK** : natural killer

**PNN**: polynucléaires neutrophiles

**PO:** per os

**POEMS** polyneuropathie périphérique sensitivomotrice + organomégalie +  
endocrinopathie + plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est  
lambda + lésion cutanée

**PROT:** protide

**PU:** protéinurie

**RC:** réponse complète

**RKL:** rapport kappa lambda

**RP:** réponse partielle

**SMG:** splénomégalie

**TNF:** tumour necrosis factor

**VAD:** vincristine–adriamycine–dexaméthasone

**VMCP:** vincristine–melphalan–cyclophosphamide–prednisone

**VS:** vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : propriétés des différentes immunoglobulines

**Tableau 2**: résumant les mécanismes de l' IR

**Tableau 3** : résumant les critères de SWOG

**Tableau 4**: résumant les principaux antécédents de notre série

**Tableau 5**: résumant les motifs de consultation dans notre série

**Tableau 6**: résumant l'évaluation de l'état général des patients a l'admission

**Tableau 7** : Répartition des différentes atteintes osseuses

**Tableau 8** : Répartition des manifestations neurologiques

**Tableau 9**: résumant les principales manifestations cliniques relevées chez les patients de notre série

**Tableau 10** : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

**Tableau 11** : résumant les pourcentages des anomalies de l'EPP sérique

**Tableau 12** : Répartition en fonction du type de la protéine monoclonale

**Tableau 13** : résumant les résultats de protéinurie de 24 h et de Bence jones

**Tableau 14** : résumant la répartition du taux de la calcémie

**Tableau 15**:résumant la répartition de la fonction rénale

**Tableau 16** : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie

**Tableau 17** : Répartition en fonction de la  $\beta_2$ -microglobuline

**Tableau 18**: résumant la répartition des lésions radiologiques

**Tableau 19** : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère ligne

**Tableau 20**: pourcentage des patients qui bénéficient de greffe

**Tableau 21** : résumant les effets secondaires liés au traitement

**Tableau 22**: évolution sous traitement

**Tableau 23:** pourcentage des patients en rechute thérapeutique

**Tableau 24 :** chimiothérapie 2ème ligne

**Tableau 25 :** répartition de l'âge selon les auteurs

**Tableau 26 :** sexe -ratio selon les différentes études

**Tableau 27;** résumant la Fréquence des douleurs osseuses dans les différentes séries.

**Tableau 28 :** Fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

**Tableau 29 :** répartition de HMG et SMG adénopathie ganglionnaire selon les auteurs

**Tableau 30:** l'insuffisance rénale selon les auteurs

**Tableau 31 :** résumant la fréquence de l' anémie selon les auteurs

**Tableau 32 :** Fréquence de la neutropénie selon les auteurs

**Tableau 33 :** la fréquence de thrombopénie selon les auteurs

**Tableau 34 :** Etude comparative du médullogramme par rapport aux différentes séries

**Tableau 35:** Etude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries.

**Tableau 36:** Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.

**Tableau 37 :** Répartition en fonction des différents isotypes

**Tableau 38:** Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries

**Tableau 39:** Fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs

**Tableau 40 :** Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries

**Tableau 41 :** Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

**Tableau 42 :** Etude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries

**Tableau 43 :** Classification de Durie et Salmon

**Tableau 44:** Comparaison des stades de Salmon et Durie entre les différentes séries

**Tableau 45 :** Classification DURIE et SALMON PLUS [178]

**Tableau.46 :** Définition des stades de l'International Staging

System (ISS) et impact sur la survie

**Tableau 47 :** En 2015 la nouvelle classification d'ISS (Revised International Staging System (RISS))

**Tableau 48:** Critères de réponse thérapeutique (IMWG).

**Tableau 49 :** les principaux facteurs de risque thromboembolique

## Liste des figures

- Figure 1** : Principaux marqueurs membranaires au cours de différenciation de lymphocyte B
- Figure 2** : Différents types du syndrome lymphoprolifératif
- Figure 3** : Plasmocyte observée sur des frottis médullaire colorés au MGG
- Figure 4** : structure de l'immunoglobuline
- Fig 5** ; Electrophorèse des protéines, Profil de gammopathie monoclonale
- Figure 6** : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires
- Les références (oncogénèse)
- Figure 7** : Interaction de myélome multiple et le micro-environnement médullaire
- Figure 8** . Mécanismes de l'ostéolyse du myélome
- Figure 9**: Répartition selon les tranches d'âge
- Figure 10**: Répartition selon le sexe
- Figure 11** : montrant la répartition des patients selon l'age et le sexe
- Figure 12** : Répartition selon le mode d'admission
- Figure 13**: Répartition selon le taux d'hémoglobine > ou < 10g/dl
- Figure 14**: Répartition selon la classification de Salmon et Durie
- Figure 15** : Répartition des patients selon la classification de l'ISS
- Fig 16** : résumant les causes de l' IR lors d'un MM
- Figure 17 ,18** : Plasmocyte observée sur des frottis médullaire colorés au MGG
- Figure 19**: Plasmocyte à cytoplasme en flamme
- Figure 20**; des plasmocytes anormaux, binucléés
- Figure 21**; EPP en faveur d'un Pic monoclonal étroit
- Figure 22**: EPP en faveur d'une hypogammopathie
- Figure 23**: radio de crane profil, géodes à l'emporte pièce

**Figure 24:** radiographie standard de l'humérus gauche montrant une image lacunaire

**Figure 25 :** radio de l'épaule gche en faveur d'une fracture déplacée de l'extrémité sup de l'humérus gche

**Figure 26:** schéma comparative entre les lacunes de myélome et les métastases

**Figure 27:** IRM du rachis dorsale, coupe sagittale, tassement vertébral (D9) avec lyse étagée des corps vertébraux

**Figure 28:** TEP-18F-FDG dans le bilan d'extension d'un myélome

**Figure 29 :** Survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction de la présence d'une del (17p) ou d'une t(4;14) et du taux de  $\beta 2m$ .

**Figure 29 ;** indications et durée de traitement des biphosphonates dans le myélome

**Figure 30 :** Algorithme de traitement de 1ère rechute chez les sujets ayant reçu un traitement intensif en 1ère ligne.

**Figure 31 :** Algorithme de traitement de 1ère rechute chez les sujets ayant reçu une chimiothérapie à base de MP en 1ère ligne

# INTRODUCTION

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale médullaire sécrétant une immunoglobuline monoclonale complète ou une fraction d'immunoglobuline, c'est une hémopathie grave et incurable.

Il représente environ 10 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. D'une façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge, et les hommes sont plus souvent atteints que les femmes. Dans les pays très médicalisés, il n'existe pas d'augmentation récente de l'incidence, mais on s'y attend dans les années à venir, du fait du vieillissement de la population.

Les principales manifestations du myélome résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse, pouvant entraîner :

- La production et la sécrétion d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines;
- Des lésions de l'os environnant la cavité médullaire;
- Une insuffisance médullaire avec surtout une anémie voire une leucopénie et/ou une thrombopénie;
- Une immuno-dépression avec inhibition de la production des immunoglobulines normales entraînant une sensibilité accrue aux infections.

Le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant des critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Les critères diagnostiques édités par le SWOG (south-west oncology group) en 1977, ont été actualisés en 2003, 2010 puis en 2014, par l'IMWG «International Myeloma Working Group» facilitant le diagnostic et l'indication du traitement [1].

Son traitement était initialement limité au protocole Alexanien découvert dont la fin des années 1960. L'avènement de l'intensification thérapeutique avec autogreffe

des cellules souches hématopoïtiques a permis secondairement une amélioration du taux de rémission. Au cours de ces dernières années l'arrivée des nouvelles molécules a permis l'amélioration de manière spécifique des taux de rémission, de survie sans progression et même de survie globale.

Laisse espérer pouvoir guérir le myélome dans les années à venir. En effet le MM reste une lymphopathie incurable dont la survie médiane ne dépassait pas les trois ans jusqu'aux années 1990, a vu son pronostic transformé depuis 20 ans. Actuellement, la survie se situe entre 7 et 8 ans et une rémission complète, autrefois rarissime, peut être obtenue chez plus de la moitié des malades de moins de 65 ans, laissant alors espérer une survie dépassant une dizaine d'années.

A ce propos nous rapportons une étude rétrospective portant sur les différents cas de myélome traité dans le service de Médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknés.

**Les objectifs de notre étude sont :**

- **Décrire les aspects épidémiologiques du myélome dans notre contexte.**
- **Analyser ces aspects cliniques et son pronostic.**
- **Préciser les modalités thérapeutiques, ainsi que le profil évolutif.**

# PHYSIOPATOLOGIE

# I. Rappel physiologique

## 1. physiologie de plasmocyte

### 1.1. Lymphopoïèse, différenciation B et hémopathies lymphoïdes B [5]

La lymphopoïèse B a lieu dans la moelle osseuse où le réarrangement séquentiel des gènes codant pour les immunoglobulines aboutit à la constitution d'une population très hétérogène de lymphocytes B naïfs, polyclonaux, chacun d'entre eux synthétisant une molécule d'immunoglobuline différente qu'il utilise comme récepteur pour l'antigène (BCR) (cf. Livre L2). [5]

Ce répertoire B, constitué au hasard, est en renouvellement permanent. Sa rencontre avec un antigène, présenté par les cellules folliculaires dendritiques, s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires, en présence de lymphocytes T. Elle conduit à la première sélection d'un lymphocyte B dont la prolifération permet la formation du centre germinatif d'un follicule lymphoïde secondaire. Au sein de celui-ci, des mutations somatiques modifient les gènes du BCR et seuls survivent les lymphocytes devenus plus affins pour l'antigène. Les autres meurent par apoptose. Les lymphocytes B mutés sélectionnés subissent un remaniement moléculaire supplémentaire, définissant la commutation isotypique ou « switch », qui permet l'expression d'un BCR constitué d'autres isotypes que l'IgM ( $\pm$ IgD) de la cellule naïve initiale. Le résultat de ce processus de sélection et de différenciation peut être soit des lymphocytes B mémoires, soit des cellules pré-plasmocytaires qui terminent leur maturation dans la moelle osseuse où elles sécrètent les immunoglobulines mutées et commutées, qui aux plus d'affinité pour l'antigène. Chaque étape de la physiologie du lymphocyte B peut être émaillée d'accidents oncogéniques. Des erreurs de maturation et des défauts d'apoptose au cours de la maturation lymphocytaire B peuvent induire la genèse d'un clone B tumoral. Le type de syndrome lymphoprolifératif dépendra du stade de maturation où s'est produit le

dysfonctionnement cellulaire.

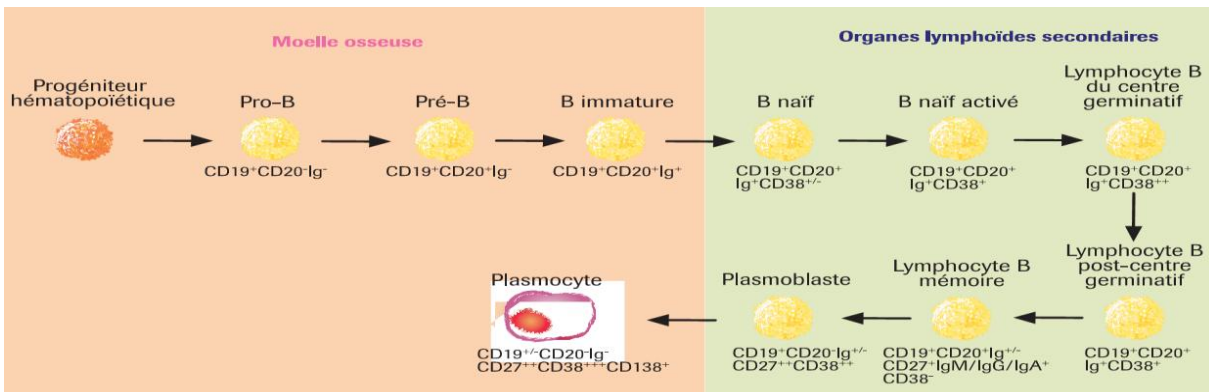


Figure 1 : Principaux marqueurs membranaires au cours de différenciation de lymphocyte B [4]

Lymphoblaste lymphocyte lymphoplasmocyte plasmocyte

LAL LLC maladie de waldenström myélome

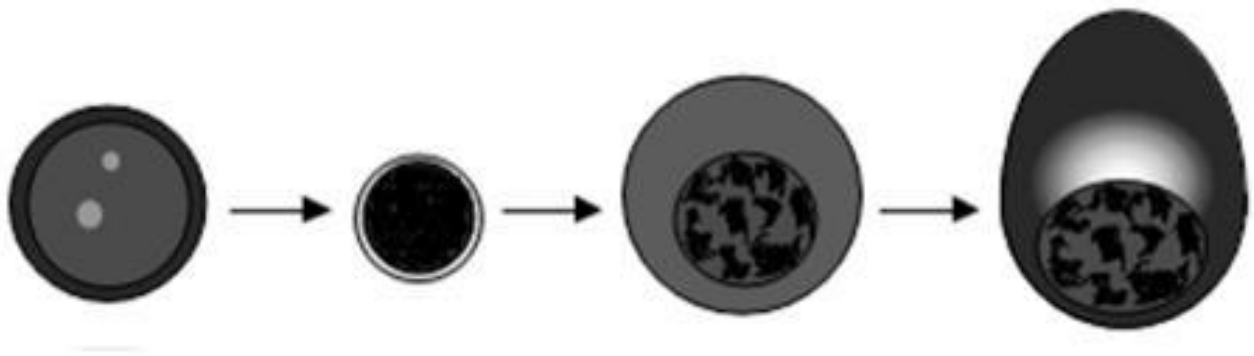


Figure 2 : Différents types du syndrome lymphoprolifératif (Hématologie, CHU & Université de Tours) [4]

### 1.2. Le plasmocyte normal :

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

**a. La fin de la différenciation plasmocytaire**

- Migration : Les cellules plasmocytaires sont générées dans les tissus lymphoïdes périphériques. Leur localisation finale est principalement la moelle osseuse, qui devient le réservoir majeur de plasmocytes sécrétant des Ig pour la réponse immune humorale systémique, ou aussi la lamina propria des muqueuses du tube gastro-intestinal, pour la réponse humorale muqueuse. La migration des cellules plasmocytaires au niveau de ces niches, à partir des organes lymphoïdes secondaires, se fait via la circulation sanguine. Diverses chemokines et leurs récepteurs, des intégrines et des carbohydrates ligands de sélectines jouent un rôle majeur.
- Maturation : Concomitamment à la migration depuis les organes lymphoïdes périphériques, les cellules plasmocytaires subissent une maturation [6]. Cela explique qu'elles constituent un compartiment cellulaire complexe, au sein duquel on peut différencier plusieurs sous-groupes de cellules. Il est important de souligner que les cellules plasmocytaires immatures produites dans les follicules secondaires, appelées plasmoblastes, prolifèrent intensément, et que leur maturation en plasmocytes s'accompagne d'un arrêt du cycle cellulaire [7]. En outre, la maturation plasmocytaire s'accompagne de l'acquisition d'un phénotype non-apoptotique, comme en témoignent les variations d'expression de molécules impliquées dans la régulation de la survie cellulaire [6]. Ainsi, les cellules plasmocytaires des organes lymphoïdes périphériques expriment des molécules qui leur confèrent une propension à l'apoptose (CD95), alors que les plasmocytes médullaires présentent un phénotype non-apoptotique : absence de CD95 et

**b. Morphologie**

En situation physiologique, les plasmocytes sont des cellules rares qui représentent moins de 0,5% des cellules médullaires. Le plasmocyte est une cellule ovale de taille variable : 15 à 30  $\mu\text{m}$  de grand axe et 10 à 15  $\mu\text{m}$  de petit axe. Le noyau du plasmocyte est petit et le cytoplasme abondant. Le rapport nucléocytoplasmique (N/C) est d'environ 0,3. Le noyau, de forme arrondie ou ovale, est excentré, déporté à un pôle. La chromatine est dense, mottée, non nucléolée. On parle d'aspect en rayon de roue ou en carapace de tortue. Le cytoplasme est très basophile, signe de sa grande richesse en ARN, assez dense. On distingue une région claire juxta-nucléaire appelée sarcoplasme qui correspond à l'appareil de Golgi très développé et non coloré au MGG. Parfois, on peut observer une petite vacuole claire dans le cytoplasme. Il s'agit d'un lysosome riche en lipides, appelé corps de Gall.



**Figure 3 :** Plasmocyte observée sur des frottis médullaire colorés au MGG

## **2. Immunoglobine [3]**

### **2.1. Définition – généralités**

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires, les sécrétions. Elles ont une activité anticorps c'est à dire un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation.

Elles sont produites par les lymphocytes B et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les immunoglobulines par leur très grande hétérogénéité, forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses.

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

### **2.2. Structure des immunoglobulines [4]**

Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale:

- d'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy)
- d'autre part deux chaînes légères dites L (light)

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

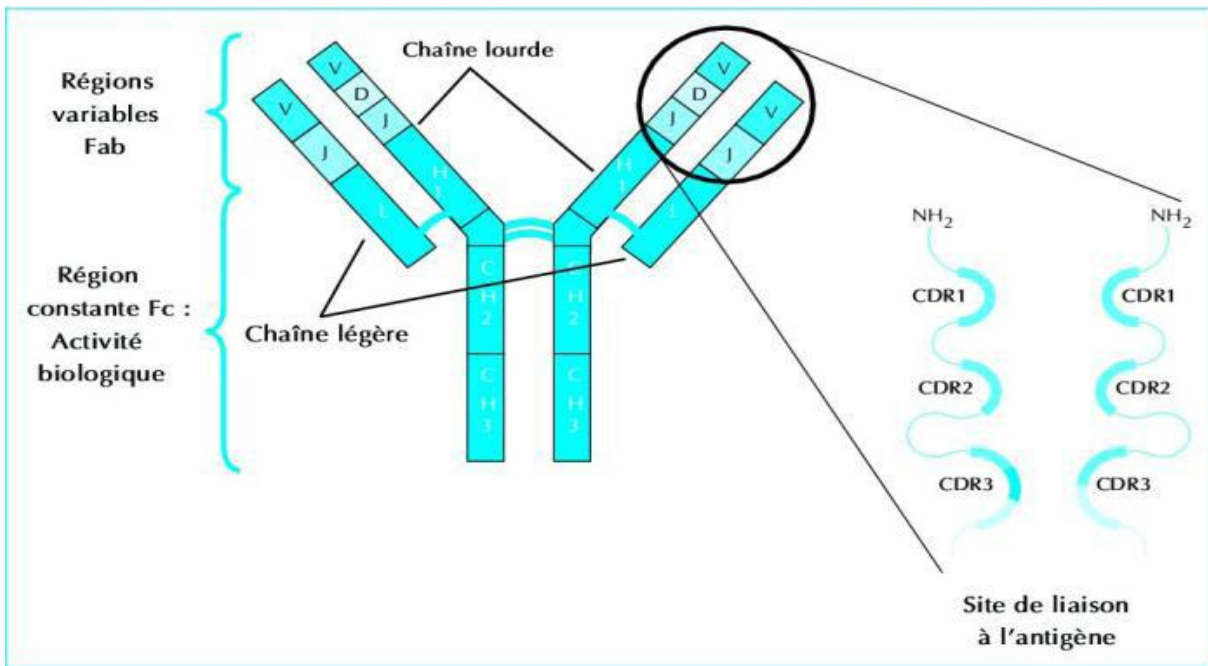


Figure 4 : structure de l'immunoglobuline [4]

#### a. Chaînes légères

Les chaînes légères sont communes à l'ensemble des classes d'immunoglobulines, mais en distingue deux types antigéniquement différents: le type lambda ( $\lambda$ ) et le type kappa ( $K$ ) qui est deux fois plus représenté que le type lambda.

Dans une molécule donnée, les deux chaînes légères sont toujours du même type : il n'y a jamais de molécules hybrides

#### b. Chaînes lourdes

Les chaînes lourdes sont au contraire propres à chaque classe d'immunoglobulines. Elles sont de dimensions variables et portent un groupement prosthétique plus ou moins abondant selon la classe.

### **c. Caractéristiques des diverses classes d'immunoglobulines**

#### **i. IgG**

C'est la mieux connue et représente plus de 75% des immunoglobulines du sérum humain normal. Sa concentration physiologique moyenne chez l'adulte est de 12 g/l. Le poids moléculaire est de 150000 daltons correspondant à un coefficient de sédimentation de 7S en ultracentrifugation.

A l'intérieur de la grande classe des IgG, il existe quatre sous-classes dont les propriétés et la structure diffèrent légèrement. Ces sous-classes sont dites: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Tous les individus possèdent les quatre sous-classes: ce sont des isotypes.

#### **ii. IgM**

Elle représente dans le sérum humain un taux moyen de 1,5 g/l. C'est la plus volumineuse des immunoglobulines avec un poids moléculaire de 900000 daltons correspondant à un coefficient de sédimentation de 19S. Il n'existe pas de subdivision en sous-classes comme on l'a cru il y a quelques années.

#### **iii. IgA**

On distingue deux sortes d'IgA dont les rôles sont différents :

**IgA sérique** : Son poids moléculaire est de 160000 daltons avec un coefficient de sédimentation de 7S. Il existe deux sous-classes: IgA1 et IgA2.

**IgA exocrine** : C'est l'immunoglobuline principale des sécrétions salivaires, lacrymales, bronchiques, gastro-intestinales et mammaires. Elle est synthétisée par les plasmocytes présents dans le chorion des muqueuses. La structure de l'IgA exocrine diffère de celle de l'IgA sérique. Son coefficient de sédimentation est de 11 S correspondant à un poids moléculaire de 400000 daltons.

#### **iv. IgD**

Elle a été primitivement isolée dans le sérum d'un malade atteint de myélome et dont l'immunoglobuline monoclonale n'appartenait à aucune des trois classes alors reconnues. Sa concentration sérique physiologique est très faible 40 mg/l. Son poids moléculaire est de 180000 daltons correspondant à une constante de sédimentation de 6,5S.

#### **v. IgE**

Elle n'est présente qu'à l'état de traces dans le sérum humain normal. L'IgE possède des chaînes lourdes dont le poids moléculaire est particulièrement élevé (75000) si bien que son poids moléculaire total atteint 200000 daltons avec un coefficient de sédimentation de 8s

### **d. Propriétés générales des immunoglobulines**

Les immunoglobulines exercent une double fonction:

- Fonction de reconnaissance de l'antigène exercée par les parties variables qui participent à l'élaboration de l'anticorps. Elle est due au fragment antigène binding (Fab).
- Fonction effectrice variant avec le type d'immunoglobuline et due à la partie constante ou fragment cristallisant (Fc). Cette fonction effectrice comprend la fixation du complément, la fixation à certaines cellules et le transfert placentaire [3].

### **2.3. Propriétés spécifiques à chaque classe d'immunoglobuline**

#### **a. IgG**

Elles ont un rôle de protection contre les micro-organismes et sont les immunoglobulines les plus efficaces dans la défense de l'organisme contre l'infection [25]. Elles ont aussi des propriétés de fixation du complément à l'exception de l'IgG4 et de transfert membranaire à l'exception de l'IgG2. Leur demi-vie est de 21 jours.

**b. IgA**

Il n'y a que très peu d'IgA actives au niveau sérique. Par contre, les IgA sécrétoires constituent la première ligne de défense antibactérienne et virale. Ainsi, leur présence en concentration importante dans le colostrum permet d'apporter au nouveau-né des anticorps pendant la période où il ne peut pas les synthétiser en quantité suffisante. Elles n'ont pas une possibilité de transfert placentaire, ni de fixation du complément. Leur demi-vie est de 7 jours

**c. IgM**

Elles se caractérisent par leur apparition et leur disparition précoces après stimulation antigénique, d'où l'intérêt de leur recherche dans certains diagnostic immunologiques. La présence d'anticorps type IgM est la preuve d'une infection évolutive. Elles ne traversent pas la barrière placentaire. Leur demi-vie est de 5 jours [59].

**d. IgD**

Elles n'ont pas d'activité anticorps reconnue, ne traversent pas la barrière placentaire et ne fixent pas le complément. Leur demi-vie est de 3 jours [3]. Cependant, c'est au niveau cellulaire que cette classe d'immunoglobulines paraît jouer un rôle fondamental, car elle est fréquemment rencontrée à la surface des lymphocytes B, associée à des IgM monomères [3].

**e. IgE**

Elles joueraient un rôle de premier plan dans la protection anti-parasitaire. Elles se fixent au niveau des mastocytes, polynucléaires basophiles et entraînent au cours des réactions antigène - anticorps, une libération de médiateurs chimiques responsables de réactions anaphylactiques. Ainsi, c'est surtout en immunopathologie que ces immunoglobulines jouent un rôle important car sont le support de manifestations d'hypersensibilité immédiate : choc anaphylactique, rhume des foins,

asthme, urticaire. Elles ne fixent pas le complément et ne traversent pas la barrière placentaire. Leur demi-vie est de 2 à 3 jours [3].

**Tableau 1.** Propriétés des différentes immunoglobulines

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Chaines lourdes	$\gamma_i$	$\alpha_i$	$\mu$	$\epsilon$	$\delta$
Sous-classe	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	IgA1, IgA2			
Poids moléculaire (KDa)	150	Entre 150 400	950	190	185
Localisation	Sang	Sécrétion des muqueuses	Lymphocyte B, sang	Basophiles, mastocytes	Lymphocyte B
Rôle	neutralisation des toxines, bactérie et virus	Agglutination, neutralisation des bactéries et virus	Agglutination, voie classique du complément	Allergie, neutralisation des parasites	Activation des lymphocytes B

## 2.4. Synthèse des immunoglobulines

### a. Aspects cytologiques

Les immunoglobulines sont synthétisées par les lymphocytes B et leurs descendants, les plasmocytes. Dans les lymphocytes B jeunes, les immunoglobulines sont exclusivement intracytoplasmiques. C'est au cours de la maturation cellulaire qu'elles s'expriment à la surface de la cellule, servant de récepteurs spécifiques d'antigène. Par contre les plasmocytes ne portent pas d'immunoglobulines membranaires, mais sécrètent un grand nombre de molécules d'immunoglobulines (environ 2000/seconde) Ces immunoglobulines issues d'un clone de plasmocytes provenant de la différenciation d'un même lymphocyte B sont toutes de même isotype.

**b. Aspects biochimiques**

La synthèse des immunoglobulines obéit aux règles générales de la synthèse des protéines. On a pu isoler des ARNm de deux tailles différentes:

- les uns codant pour les chaînes lourdes traduites en 60 secondes sur de volumineux polysomes
- les autres plus courts codant pour les chaînes légères achevées en 30 secondes sur des polysomes plus petits.

Les chaînes d'immunoglobulines ainsi produites sont déversées dans les sacs ergastoplasmiques où elles s'assemblent. Puis elles transitent nécessairement par le corps de Golgi où les glycosyl- transférases attachent en des points et selon une séquence bien déterminée, les groupements prosthétiques glucidiques. Les immunoglobulines achevées quittent le plasmocyte selon un processus de pinocytose inverse 20 minutes après leur naissance. En ce qui concerne les immunoglobulines polymères (IgM, IgA sécrétoires), l'assemblage des sous unités se fait essentiellement à la phase finale, juste au moment du franchissement de la membrane plasmique

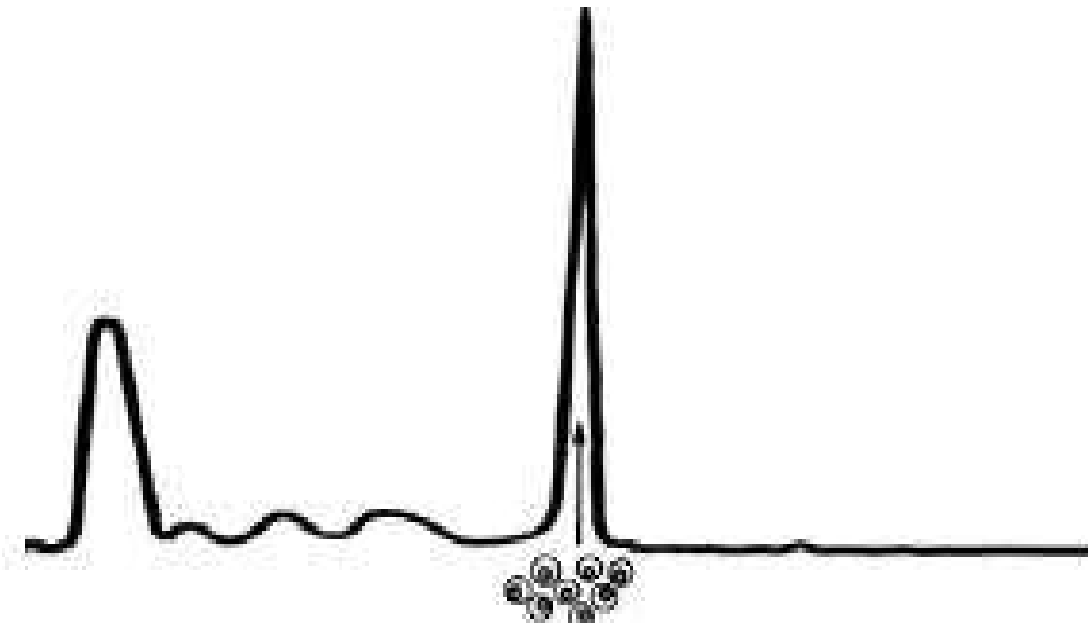
## **II. physiopathologie**

### **A. la nature de la cellule souche tumoral, phénotype tumorale**

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

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. La quantité de protéines monoclonales produite par les cellules myélomateuses varie considérablement d'un patient à l'autre. Lors de l'évaluation d'un myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient produisent beaucoup,

Peu ou ne sécrètent pas de protéine libérée dans le sang ou les urines Une fois la relation entre le taux de protéine et la masse tumorale dans la moelle osseuse connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation entre le taux d'une protéine particulière et la charge de la tumeur. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique, technique de routine utilisée pour séparer et identifier les protéines [5]



**Figure 5:** Electrophorèse des protéines, Profil de gammopathie monoclonale

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

Ces anomalies de structure et de fonction ont un certain nombre de conséquences : La protéine monoclonale produite en excès s'accumule dans le sang et/ou est excrétée dans les urines. Les molécules monoclonales anormales ont la capacité d'interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ces interactions peuvent entraîner une réduction du flux sanguin, causant un syndrome d'hyperviscosité. [5]

- La fixation à certains facteurs de la coagulation, entraînant un risque accru d'hémorragies ou de thromboses.

- La fixation à certaines hormones ou minéraux circulants, entraînant toute une variété d'anomalies endocriniennes ou métaboliques

Dans près d'un tiers des cas, les chaînes légères sont produites en excès par rapport aux chaînes lourdes. Ces chaînes légères en excès forment les protéines de Bence Jones. Ces dernières ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour être filtrées par les reins. Les protéines de Bence Jones libres peuvent également interagir entre elles et/ou avec d'autres tissus (Tout comme les immunoglobulines complètes).

Les conséquences de ces interactions sont :

- Une amylose : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones s'associent pour former une structure plissée, symétrique, capable de se déposer dans les tissus de l'organisme, et plus particulièrement les reins, les nerfs et le myocarde
- La maladie des dépôts de chaînes légères : les chaînes légères se déposent de manière plus désordonnée, en particulier dans les petits vaisseaux oculaires et rénaux.

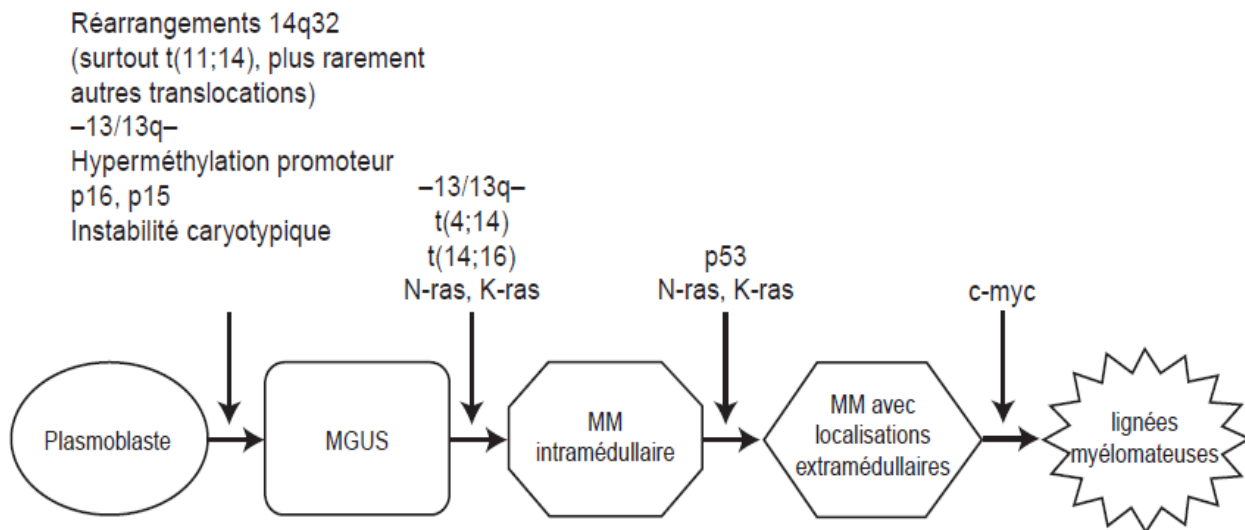
Il est important de remarquer que les examens biologiques de routine peuvent être perturbés du fait de l'adhésivité ou de l'hyperviscosité des prélèvements sanguins, modifiant le fonctionnement normal des automates de biologie de routine.

## **B. Oncogénèse**

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et structurales, est une des caractéristiques du MM, et concourt sans doute à sa résistance au traitement [8]. Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32) sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome

partenaire [9]. Il existe une grande variabilité des chromosomes partenaires, ce qui témoigne en soi de l'hétérogénéité des tumeurs, mais deux translocations sont majoritaires, la  $t(11;14)(q13 ; q32)$  (15 % des patients, avec dysrégulation de la cycline D1) et la  $t(4;14)(p16 ; q32)$  (10 % des patients, avec surexpression du récepteur 3 pour le fibroblastgrowth factor (FGFR3) et de MMSET) [8,10]. Rarement, il existe aussi des translocations  $t(14 ; 16)(q32 ; q23)$  impliquant le locus c-maf et  $(6;14)(p21 ; q32)$  avec surexpression de la cycline D3. Les anomalies de c-myc sont fréquentes, mais rarement issues de la classique  $t(8 ;14)(q24 ; q32)$  qui est un événement tardif dans la progression du MM [8]. Des anomalies de nombre peuvent occasionner la perte de gènes suppresseurs de tumeurs, comme c'est le cas dans une autre aberration chromosomique essentielle, la délétion totale ou partielle (à la bande 13q14) du chromosome 13 ( $-13/13q-$ ). Certaines associations entre réarrangements 14q32 et anomalie  $-13/13q-$  sont notables. Ainsi, 85 % des patients avec une translocation  $t(4;14)(p16 ; q32)$  présentent  $-13/13q-$  et ces patients sont souvent d'isotype A, avec une b2-microglobuline (b2m) sérique élevée. À l'inverse, les patients sans réarrangement 14q32 sont majoritairement sans  $-13/13q-$ , d'isotype G avec une b2m sérique basse [9]. Les réarrangements 14q32 peuvent être observés dès le stade de MGUS [monoclonal gammopathy of un determined significance avec, en particulier une incidence de translocation  $t(11;14)(q13;q32)$  identique dans les deux groupes [11]. D'autres altérations moléculaires ont été rapportées, telles des mutations (ras, p53), des méthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16) ou la phosphorylation d'unoncogène (STAT3). Des mutations activatrices dans les codons 12, 13 ou 61 des gènes K-ras et N-ras sont présentes chez 10 à 40 % des patients au diagnostic et 70 % des patients en rechute [12]. Elles sont associées à une forte masse tumorale, et constituent un facteur pronostique péjoratif de survie [13]. Elles ont longtemps été considérées comme un événement

moléculaire tardif, mais une étude récente a retrouvé la mutation du codon 61 de N-ras dans une sous-population de cellules (12 à 100 %) chez tous les patients testés avec une technique sensible [14]. Les gènes p16 et p15 sont fréquemment inactivés par hyperméthylation de leur promoteur, et il s'agirait d'un événement précoce [15]. Les mutations sur le gène de la p53 sont retrouvées chez 2 à 20% des patients, et sont associées à la phase terminale de la maladie [16]. De telles études concourent à la compréhension des bases moléculaires de la transformation maligne, et permettent d'élaborer des modèles de progression des différentes hémopathies plasmocytaires (fig 6) [11,8]. Récemment ont été rapportés les premiers résultats d'études des profils d'expression génique, qui préfigurent sans doute de nouvelles classifications génétiques et pronostiques du MM [17,18]. (fig 6)



**Figure 6** : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires. La progression se fait à partir du plasmoblaste normal. Les patients porteurs d'une MGUS évoluent vers le MM avec un taux de transformation d'environ 1% par an. Les plasmocytes de MM ont un tropisme fort pour la moelle osseuse (phase intramédullaire), mais acquièrent avec le temps la possibilité de coloniser des sites extramédullaires (sang, séreuses, peau...). À partir de ces sites extramédullaires peuvent être établies des lignées myélomateuses. Les plasmocytes de MGUS ont été soumis à une période d'instabilité chromosomique majeure, avec des gains et des pertes de chromosomes, y compris les délétions du chromosome 13. Certains réarrangements 14q32 constituent sans doute des événements primaires dans la transformation du plasmoblaste, par exemple la translocation t(11;14)(q13;q32). Avec la progression émergent d'autres translocations, notamment celles impliquant 8q24 (c-myc) et des translocations n'impliquant pas la région 14q32.

### **C. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement**

Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions s'organise. Les cellules du microenvironnement communiquent entre elles avec des contacts cellulaires et par l'action de cytokines et de facteurs de croissance, et permettent de recruter les plasmocytes. Ces derniers influencent à leur tour l'environnement afin de leur assurer une survie et une prolifération optimale. Cliniquement, cette interaction se manifeste par des lésions osseuses, qui sont un des signes cliniques majeurs du MM. Les facteurs de croissance et les cytokines vont donc permettre la progression du clone tumoral par l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique (récepteurs tyrosine kinases, récepteurs aux cytokines). Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement (figure 7). Physiologiquement, L'IL-6 est le facteur de différenciation des LB en plasmocytes. Lors du myélome multiple cette IL est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes et les ostéoblastes mais aussi par les cellules plasmocytaires elles mêmes. Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la protection contre l'apoptose et dans l'induction de la prolifération. Le  $TNF\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , le TGF $\beta$ , le GDF-15 et le VEGF entrent aussi dans ces voies de signalisation. Les cellules tumorales prolifèrent donc en contact étroit avec les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, notamment avec les cellules souches mésenchymateuses (CSM). Le GDF 15, un facteur de croissance de différenciation, est surexprimé par ces CSM. Il augmente significativement la survie des cellules myélomateuses. Le GDF15 active, par phosphorylation d'Akt, la voie de signalisation PI-3K/Akt et permet la prolifération des cellules responsables de la maladie [19]. La survie et la prolifération des cellules de MM induites par les différents facteurs de croissance et cytokines passent par 4 voies de signalisation : la voie JAK/STAT, la voie PI-3K/Akt, la voie des MAPK et la

voie NF- $\kappa$ B [20]. Chacune de ces voies est une cible thérapeutique potentielle

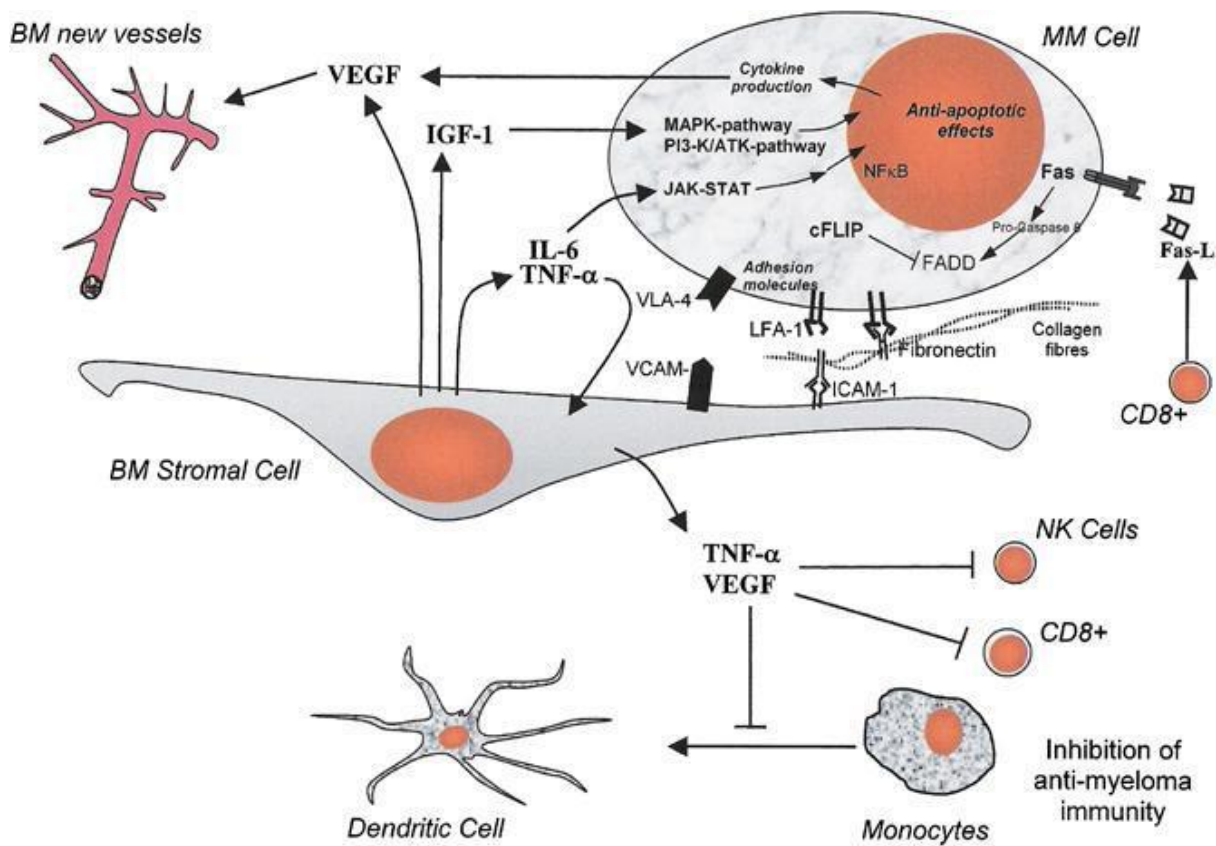


Figure 7 : Interaction de myélome multiple et le micro-environnement médullaire [2].

## D. Physiopathologie des principales manifestations cliniques et biologiques

### 1. L'atteinte osseuse :

L'atteinte osseuse du myélome multiple (MM) se caractérise par une ostéolyse pure avec une résorption osseuse majeure et une profonde dépression de la formation osseuse. En dehors de l'IL-6 et RANKL qui apparaissent comme les facteurs essentiels au développement de l'ostéolyse du MM, de nombreux autres facteurs d'activation ostéoclastique pourraient contribuer à l'ostéolyse du MM, produits par les cellules myélomateuses ou le microenvironnement osseux. Certaines cytokines impliquées dans l'ostéolyse ont un effet découplant, stimulant la résorption

ostéoclastique et inhibant la formation osseuse par les ostéoblastes au cours du MM, tels que certains membres de la superfamille du TNF-  $\alpha$  ou du TGF-  $\beta$ . En parallèle, la formation osseuse est fortement inhibée, et l'inhibition de la voie Wnt, la diminution de l'activité du facteur de transcription Runx2/Cbfa1, et les cytokines IL-3 et IL-7 comptent parmi les médiateurs les plus incriminés. À l'instar des ostéoclastes et ostéoblastes, les ostéocytes ont également été impliqués dans l'ostéopathie du MM.

### **1.1. l'hyper résorption osteoclastique**

#### **a. Mécanisme de la perte osseuse au cours de myélome**

La destruction osseuse observée au cours du MM se fait par l'intermédiaire d'ostéoclastes de morphologie normale, mais nombreux et très actifs. L'augmentation de l'activité de résorption osseuse est mise en évidence au contact des cellules myélomateuses dans tous les cas de maladie active, indépendamment de la présence ou non d'images lytiques radiologiques. L'hyperrésorption ostéoclastique est précoce au cours du MM et initialement couplée à la formation osseuse. Un découplage apparaît lors de l'évolution, marqué par une diminution de la formation osseuse qui accompagne l'apparition des lésions ostéolytiques. L'hyperrésorption osseuse est associée à l'infiltration tumorale et corrèle avec la masse tumorale. C'est un processus local, adjacent aux foyers tumoraux [22].

Les interactions entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement osseux, par contacts cellulaires ou production de facteurs solubles (facteurs d'activation ostéoclastique), revêtent une importance considérable dans la croissance tumorale et l'ostéolyse du MM [23]. Les facteurs d'activation ostéoclastique peuvent être produits par les plasmocytes tumoraux eux mêmes, ou par les cellules du microenvironnement osseux sous l'influence des cellules myélomateuses. Les cellules myélomateuses sont ainsi responsables de l'augmentation du nombre des ostéoclastes et de leur activité. À l'inverse, la prolifération des cellules MM et leur

survie dépendent de l'activité ostéoclastique.

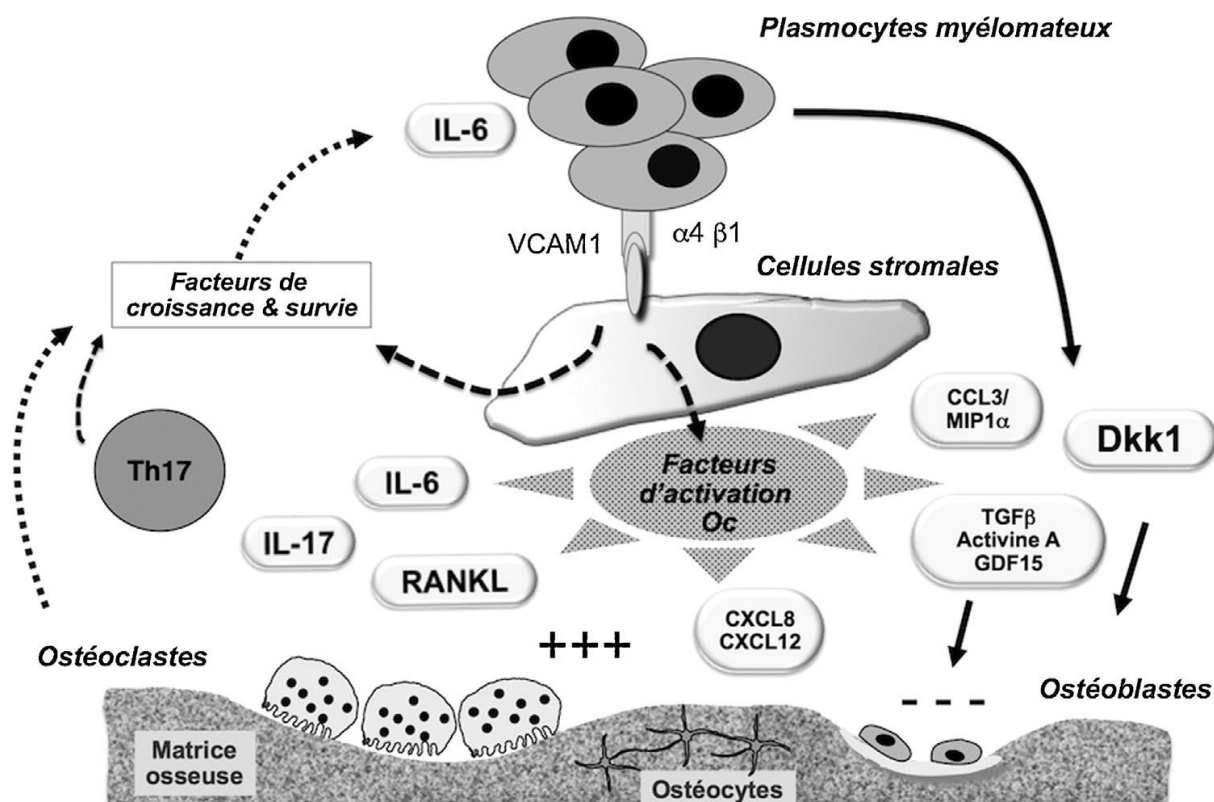


Figure 8. Mécanismes de l'ostéolyse du myélome.

L'ostéolyse maligne observée à proximité des cellules tumorales est liée à une augmentation de la formation, de l'activation et de la survie des ostéoclastes, stimulées par les facteurs locaux produits par les cellules tumorales. Les mécanismes principaux impliqués dans la résorption osseuse excessive au cours du MM comprennent une dysrégulation de l'axe RANKL-OPG, et une production excessive de MIP-1  $\alpha$  et d'IL-6. MIP-1  $\alpha$  renforce les interactions entre cellules myélomateuses et cellules stromales en modulant l'expression de molécules d'adhésion, entraînant une stimulation accrue de la production d'IL-6 et de RANKL. Enfin, les signaux de formation osseuse sont bloqués, avec une inhibition de Runx2/cbfa1 et une production excessive de Dkk1 par les cellules myélomateuses, conduisant à une inhibition des ostéoblastes, et un échec de la réparation osseuse (adapté de [21]).

## **b. Facteurs d'activation ostéoclastique**

Parmi les principaux facteurs d'activation ostéoclastique produits au cours du MM, l'IL-6 est le facteur de croissance cellulaire et de survie le plus anciennement connu, et son rôle dans l'hyper résorption osseuse a été largement démontré. La contribution de la voie Receptor Activator of NF kB ligand (RANKL) est également cruciale, avec augmentation de l'expression de RANKL et diminution de celle de son inhibiteur physiologique l'ostéoprotégérine (OPG) par les cellules stromales médullaires [24]. En dehors de l'IL-6 et RANKL qui apparaissent comme les facteurs essentiels au développement de l'ostéopathie du MM, de nombreux autres facteurs d'activation ostéoclastique pourraient contribuer à l'ostéolyse du MM :

- **Nouveaux membres de la superfamille du TNF- $\alpha$ , (TNFSF) :** Une augmentation de la production locale de BAFF (TNFSF-13B) et LIGHT (TNFSF-14) a été retrouvée au cours du MM. En dehors de son rôle dans le développement et la survie des cellules B, BAFF stimule également la différenciation ostéoclastique et l'activation des ostéoclastes matures, indépendamment de RANKL [25]. LIGHT stimule de manière synergique la formation ostéoclastique, via la phosphorylation des voies Akt, NF kB et JNK, et inhibe la formation ostéoblastique [26]
- **Lymphocyte Th17 et IL-17 :** L'IL-17 est produite par les lymphocytes Th17 qui sont en nombre plus élevé dans le sang et la moelle de sujets atteints de MM. L'IL-17 stimule la croissance des cellules myélomateuses et stimule également la formation et l'activation des ostéoclastes [27]. Dans un modèle murin de MM, l'administration d'anticorps anti-IL-17A diminuait in vivo la charge tumorale ainsi que l'ostéolyse [28], faisant de cette cytokine une nouvelle cible thérapeutique dans l'ostéopathie du MM.
- **Chimiokines :** Les chimiokines CCL3/MIP-1  $\alpha$  et CCL20 sont exprimées à des

taux plus élevés dans le sang périphérique et la moelle osseuse de sujets atteints de MM. MIP-1  $\alpha$ , produit en excès par les cellules myélomateuses, stimule la formation des ostéoclastes et la résorption osseuse. MIP-1  $\alpha$  augmente également les effets de l'IL-6 et de RANKL sur la formation ostéoclastique et renforce les interactions entre cellules myélomateuses et cellules stromales via l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion telle l'intégrine  $\beta 1$  [24]. L'axe CCL3/CCR1 est impliqué dans le déséquilibre ostéoclaste/ostéoblaste du MM [29]. L'expression médullaire de CCL20 corrèle avec l'extension de l'ostéolyse radiologique, et cette association pourrait en partie être liée au recrutement des lymphocytes Th17 qu'elle favorise [30]. L'axe SDF1/CXCR4 aurait un rôle important dans le recrutement local des précurseurs ostéo-clastiques, leur mobilité ainsi que leur différenciation et activation [31]. L'IL-8 (CXCL8) est surexprimée par les cellules de moelle osseuse de patients avec MM, et contribue à la formation ostéoclastique in vitro [32].

- **Membres de la famille du TGF- $\beta$**  : Le TGF-  $\beta$ , présent dans la matrice osseuse et libéré lors de la résorption, est produit par les cellules myélomateuses et les cellules stromales médullaires ; il stimule la production d'IL-6 et RANKL, le développement des Th17, et augmente l'ostéolyse et diminue la formation osseuse au cours du MM [33]. Il pourrait participer à la croissance tumorale MM comme le suggèrent les modèles précliniques dans lesquels l'inhibition de la signalisation du TGF-  $\beta$  in vivo par un inhibiteur du récepteur de type I entraîne non seulement une augmentation de la masse osseuse, mais également une diminution de la charge tumorale du MM [14].

## **1.2. Dysfonction ostéoblastique dans le myélome**

Les lésions osseuses du MM sont de manière très caractéristique purement lytique, sans réponse ostéoblastique associée. Si les cellules myélomateuses affectent la formation osseuse les ostéoblastes joueraient un rôle central dans la croissance tumorale qu'ils inhibent, en interagissant directement avec les cellules myélomateuses, ou indirectement avec les autres cellules du microenvironnement médullaire [39].

### **a. Inhibiteurs de la voie Wnt**

La voie de signalisation Wnt intervient dans la formation osseuse. Une expression très augmentée de Dkk1, un inhibiteur naturel de la signalisation Wnt, a été observée dans les plasmocytes tumoraux [40]. Dkk1 inhibe la différenciation des ostéoblastes in vitro. De manière importante, la voie de signalisation Wnt, en plus de jouer un rôle majeur dans la formation osseuse, est également un inhibiteur puissant de la résorption osseuse, en stimulant la production d'OPG par les ostéoblastes. Donc Dkk1 pourrait également augmenter la résorption osseuse en modulant l'expression d'OPG. D'autres inhibiteurs de Wnt pourraient également intervenir, comme sFRP-2 et-3, et la sclérostine [41,42].

### **b. Facteur de transcription Runx2/Cbfa1**

La présence des cellules myélomateuses inhibe la différenciation ostéoblastique via une inhibition de l'activité de Runx2/Cbfa1 (principal facteur de transcription ostéogénique) dans les précurseurs ostéoblastiques. Par ailleurs, Runx2/Cbfa1 stimule également l'expression d'OPG par les ostéoblastes ; l'inhibition de l'activité de Runx2/Cbfa1 contribuerait ainsi également à l'augmentation de l'ostéoclastogénèse au cours du MM [43]. Les cellules myélomateuses pourraient également exprimer Runx2 à des taux élevés et cette production a été associée à un phénotype agressif de MM, favorisant la progression tumorale et l'ostéolyse [44].

### **c. Rôle de l'IL-3 et de l'IL-7**

L'IL-3 est un facteur de croissance pour les cellules MM, c'est également un facteur de découplage, stimulant la résorption osseuse et inhibant indirectement la formation osseuse. L'IL-7 est un autre facteur possible impliqué dans l'inhibition de la formation osseuse ; il inhibe la différenciation ostéoblastique, et inhibe l'activité du facteur de transcription Runx2/Cbfa1 [43]. Ces deux facteurs ont été retrouvés en quantité élevée dans la moelle osseuse de patients atteints de MM.

#### **1.3. Rôle des ostéocytes dans l'ostéopathie du myélome**

Les ostéocytes représentent les cellules osseuses les plus abondantes, et la principale source de RANKL. Ils sont également responsables de la production de sclérostine. L'apoptose de ces cellules est un signal pour le recrutement des ostéoclastes. Au cours du MM, le nombre d'ostéocytes viables serait diminué, principalement par augmentation de leur apoptose, et inversement corrélé au nombre d'ostéoclastes dans les lésions osseuses [45,46]

#### **1.4. Profil des microARNs dans l'ostéopathie du MM**

Les microARNs (miRs) sont de petits ARNs qui régulent la dégradation d'ARNm cibles ou inhibent leur traduction. Un rôle régulateur des miRs a été identifié dans la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose, ainsi que dans la transformation tumorale. Les miRs sont devenus des cibles thérapeutiques potentielles en oncologie. Le profil (ou signature) de miRs circulants a été évalué au cours du MM et en particulier son association à l'atteinte osseuse. Ainsi, miR-214 et miR-135b ont été retrouvés élevés dans le sérum de patients ayant une ostéolyse liée à un MM. Les taux sériques de ces miRs corrélaient avec l'extension de l'atteinte osseuse [47]. Une surexpression de miR-21 a été objectivée dans les cellules stromales médullaires adhérentes aux cellules myélomateuses, avec pour conséquence une forte diminution de leur production d'OPG, dont l'ARNm est une

cible. L'inhibition de miR-21 in vitro restaurait la production d'OPG et réduisait celle de RANKL, affectant la capacité de résorption des ostéoclastes [48].

## 2. L'insuffisance rénale

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des proliférations plasmocytaires et lympho-plasmocytaires. Elles résultent le plus souvent de la précipitation ou du dépôt tissulaire d'une immunoglobuline(Ig) monoclonale complète ou d'une chaîne monoclonale isolée, légère (CL) ou lourde.

On distingue deux catégories d'atteintes, en fonction des données de la biopsie rénale, et notamment de la nature, de la localisation et du caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'Ig en microscopie électronique (ME) [49].

➤ Le groupe des néphropathies à dépôts organisés d'Ig monoclonale comprend des atteintes tubulaires et glomérulaires :

- Les néphropathies tubulaires, liées à la précipitation intratubulaire ou intracellulaire de CL monoclonales formant souvent des cristaux, sont représentées par la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) et le syndrome de Fanconi(SF).
- Les atteintes glomérulaires sont caractérisées par des dépôts organisés soit en fibrilles (amylose immunoglobulinique à CL et exceptionnellement à chaîne lourde), soit en microtubules (glomérulopathies à dépôts microtubulaires d'Ig monoclonales ou GOMMID et glomérulonéphrites [GN] des cryoglobulinémies de type I et II).

➤ Le second de néphropathies glomérulaires, à dépôts d'Ig monoclonale, dits amorphes, ne présentant pas d'organisation ultra-structurale. Il s'agit essentiellement de la maladie de dépôts d'Ig monoclonale de type Randall. Plus récemment, il a été décrit des glomérulopathies à dépôts non organisés d'Ig monoclonale, différentes du syndrome de Randall par la localisation et

la nature des dépôts d'Ig et ressemblant à un GN à dépôts de complexes immuns.

Si la physiopathologie des complications rénales des gammopathies monoclonales reste mal connue, de nombreux arguments suggèrent que les caractéristiques physicochimiques des Ig, notamment de leur domaine variable, jouent un rôle majeur dans leur néphrotoxicité [50]. Dans de rares cas, c'est l'activité anticorps de l'Ig monoclonale qui est à l'origine de l'atteinte rénale (par exemple : activité antifacteur H du complément) [51, 52]. À l'exception de la NCM, compliquant typiquement un myélome multiple (MM) de forte masse tumorale, les néphropathies associées aux gammopathies monoclonales sont souvent révélatrices d'une prolifération plasmocytaire ou lymphoïde de faible grade. Le pronostic rénal dépend alors de la précocité du diagnostic, le pronostic vital dépendant du type et de la diffusion des atteintes viscérales, en particulier dans l'amylose AL. Des progrès récents dans le diagnostic, le traitement et le suivi de l'efficacité de la chimiothérapie (dosage des CL libres sériques) ont permis d'améliorer le pronostic de ces néphropathies.

**Tableau 2. Résumant les mécanismes de l' IR**

Localisation	Atteinte rénale du myélome
<b>Pré-rénale</b> (insuffisance rénale fonctionnelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Par déshydratation extracellulaire dans un contexte</li> <li>• D'hypercalcémie</li> <li>• De pertes digestives (vomissements)</li> </ul>
<b>Rénale</b>  <b>Tubulaire</b>  <b>Glomérulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubulopathiemyélomateuse (tubes distaux)</li> <li>• Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés)</li> <li>• Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie « microcristalline » proximale)</li> <li>• Amylose AL</li> <li>• Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés = syndrome de Randall</li> <li>• Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires ont une organisation               <ul style="list-style-type: none"> <li>• microtubulaire (glomérulonéphrite immunotactoïde)</li> <li>• Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies</li> </ul> </li> </ul>
<b>Post-rénale</b>	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

### **3. Neurologique**

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

Les atteintes du nerf périphérique ne sont pas à négliger du fait de leur fréquence élevée, de la morbidité qu'elles impliquent et de leur caractère parfois irréversible [53]. Le plus fréquemment, il s'agit d'une poly neuropathie sensitive plus ou moins associée à des douleurs de type neuropathiques. Les polyneuropathies iatrogènes sont les plus fréquentes notamment après traitement par la thalidomide (atteinte sensitive puis motrice peu réversible) ou le bortézomib (atteinte sensitive réversible) et imposent des réductions de doses voire l'arrêt du traitement incriminé. D'autres causes de neuropathies périphériques, cette fois liées à la dysglobulinémie, doivent être évoquées, notamment une amylose AL, une activité cryoglobulinémique ou anticorps anti-nerf de l'immunoglobuline monoclonale. Enfin il est possible d'observer des neuropathies périphériques d'origine métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique [54].

### **4. L'anémie**

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

Pour d'autres auteurs, l'anémie s'explique par la surexpression sur les cellules

myélomateuses de 2 facteurs, le Fas-L et le TRAIL, qui sont responsables de l'apoptose des érythroblastes. Cette surexpression du Fas-L et du TRAIL induit un clivage de GATA-1, facteur de croissance essentiel des précurseurs érythrocytaires, d'où leur apoptose. [55, 56]

### 5. Les infections

La diminution des immunoglobulines polyclonales est très fréquente au cours du myélome multiple. Elle est le reflet d'une suppression des lymphocytes B CD19+ et affecte spécifiquement les stades précoces et tardifs de la différenciation normale B. L'effet immunosuppresseur de TGFB (T Growth Factor Bêta) sur les cellules B, et l'absence de signaux accessoires des cellules B provenant des cellules T Helper sont les mécanismes les plus souvent impliqués [57]. Outre le déficit de l'immunité humorale, la survenue des infections est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T, cellules NK), la corticothérapie à fortes doses et la neutropénie induite par la chimiothérapie. On observe le plus souvent des infections bactériennes pulmonaires (pneumocoque, Hémophiles Influenzae), urinaires ou encore des septicémies à gram négatif [58].

### 6. Les hémorragies

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

## **7. syndrome d'hyperviscosité**

Lorsque le taux d'Ig est important, l'hyperprotidémie peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité et d'une hyper volémie plasmatique. Différents symptômes sont alors observés comme un syndrome hémorragique par thrombopathie avec des ecchymoses, des épistaxis, des hémorragies intestinales. D'autres symptômes neurologiques comme des céphalées, des troubles de la vision, des bourdonnements d'oreille ou une confusion peuvent accompagner le MM. Il se rencontre rarement dans le MM (2%) mais nécessite des plasmaphèreses en urgence [60].

## **8. Modifications biochimiques**

- L'hypo albuminémie est due à l'action de l'interleukine 6 qui inhibe un facteur nucléaire qui devait normalement induire la transcription de gènes codant pour la synthèse de l'albumine au niveau des hépatocytes. De même l'augmentation des taux de CRP s'explique par la stimulation par l'interleukine 6 d'un facteur nucléaire dénommé NF-IL 6. Ce facteur entraîne la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telles que la CRP.[61].
- L'hypercalcémie est principalement due à l'augmentation de la résorption ostéoclastique. Cependant pour certains auteurs le peptide apparenté à la parathormone (PTHrP) jouerait un rôle dans l'aggravation de cette hypercalcémie. En effet, comme la parathormone, il stimule localement la résorption osseuse en synergie avec les cytokines telles que l'interleukine 6, le TNF $\beta$ . Le PTHrP peut également majorer l'hypercalcémie en diminuant l'excrétion calcique urinaire [62].

# MATERIEL ET METHODES

## I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, basée sur l'analyse des cas de MM traité au sein du service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès sur une période de 9 ans (Janvier 2007 à Décembre 2016).

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus tous les patients chez qui la conjonction des critères cliniques biochimiques, cytologiques et radiologiques a permis de conclure au diagnostic de myélome multiple.

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

**Tableau 3** : résumant les critères de SWOG :

Critères majeurs	Critères mineurs
Plasmocytome sur biopsie tissulaire Infiltration plasmocytaire monoclonale > 30%	Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 % Pic monoclonal (IgG < 35 g/L; IgA < 20 g/L) et/ou protéinurie de Bence Jones < 1 g/24 h)
Présence d'une Ig monoclonale sérique (IgG > 35 g/L; IgA > 20 g/L) et/ou urinaire (chaîne légères libres et urinaires responsables d'une protéinurie de Bence Jones > 1 g/24 h en l'absence d'amylose)	Lésions osseuses lytiques  Diminution des Ig polyclonales inférieure à 50 % des intervalles de référence
Le diagnostic était confirmé si sont associées au moins un critère majeur et un critère mineur ou trois critères mineurs dont au moins a + b	

## Critères diagnostiques du MM selon l'IMWG 2014

Plasmocytes médullaires monoclonaux  $\geq 10\%$  ou plasmocytome osseux ou extra médullaire confirmé par biopsie et au moins un des critères suivants

Caractéristiques du MM à savoir :

- signe de lésions sur organes cibles pouvant être attribué à une Prolifération plasmocytaire sous jacente parmi (CRAB) :
- Hypercalcémie: Ca sérique  $>0,25$  mmol/L ( $>1$  mg/dL) au dessus de la LSN ou  $>2,75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL)
- Insuff rénale Cl Créat  $<40$  mL/min ou Créat sérique  $>177$   $\mu$ mol/L ( $>2$  mg/dL)
- Anémie: Hb  $>20$  g/L sous la LIN ou valeur Hb  $<100$  g/L
- Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique à la radio du Squelette, CT ou TEP-CT
- Et/ou Présence de l'un des marqueurs suivants :
- % de plasmocytose médullaires clonaux  $\geq 60\%$
- Ratio Ch leg libre  $\geq 100$
- $> 1$  lésion focale à l'IRM (au moins 5 mm).

## 2. Critères d'exclusion

Les patients ne répondants pas aux critères sus cités.

## 3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers cliniques des patients traité au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès Pour chaque patient plusieurs paramètres ont été recueillis dans une fiche d'exploitation (voir annexe)

## La fiche d'exploitation

**Identification** **du** **patient**

Nom : Prénom :

Sexe :  M  F

Age :  âgé  $\geq$  65  jeune < 65

Profession :

N° d'ordre :

Date d'hospitalisation :

**Motif d'hospitalisation :**

**Mode d'admission :**  consultation  urgences  référé

**ATCD :**  Obésité  HTA  Diabète  MGUS

ATCD toxiques :  Tabagisme  Pesticides  Autres :

**Date de début des symptômes :**

**Signes cliniques**

Sd osseuse  Douleurs osseuses, Siège :  axial  périphérique  diffuse

Horaire :  inflammatoire  mécanique  mixte

Fracture pathologique  Tuméfactions osseuses, Siège :

Sd hématologique :

Sd anémique :  Asthénie  Pâleur  Dyspnée  Palpitations

Sd hémorragique :  Epistaxis  Gingivorragie  Purpura  Hgie digestive

Sd infectieux : Siège :  Urinaire  Pulmonaire  Septicémie

Récidivant:  Non  Oui

Sdgg :  ADP  SPMG  HPMG

Sx généraux  fièvre  Amaigrissement Sx d'hyperviscosité

Neurosensorielles :  Tr visuels  Tr auditifs

Neuropsychiques :  Céphalées  Vertiges  Convulsions  Trouble de conscience

Hémorragiques :  Epistaxis  Purpura  Hgies digestives

Sx neurologiques

Sciatalgies, Cruralgies  Compression médullaire, siège :

Neuropathies périphériques  Signes méningés  Paralysie des nerfs crâniens

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

Sx thromboemboliques :  TVP  EP  AVC

Sx d'amylose :  sdoedémateux  Macroglossie  Insuffisance cardiaque

Sd du canal carpien  Neuropathie périphérique

Autres à préciser :

### **Bilan biologique**

NFS :

Hb= VGM= CCMH= Ht

GB= Lym= PN= PLQ=

Hémostase : TP = TCA =

VS=  CRP=

Na =  K =  Urée =  créatinine =  acide urique =

Protéinurie de Bens-Jones :  Positive  Négative

PU de 24h :  Positive  Négative

Calcémie =  phosphorémie =  Protides

GOT=  GPT=  Gamma GT=

BILT=  Chol T=  TG=

Bilan infectieux :  ECBU =  Hémoculture

Sérologies virales HIV HVB HVC :  Positive  Négative

EPP sanguine :  Normale

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

IEPP sanguine:  Non excréteur

Sécrétant :

Type d'Ig :  G  A  M  D  E  chaînes légères

Type CL :  Kappa  Lambda  Non fait

Dosage plasmatique des CLL :  Kappa :     Lambda :    rapportK/L

Myélogramme : Infiltration :  Normale  <10%  10-30%  30-60%  >60%

Morphologie des plasmocytes :  Mature  Immature

Pré-plasmocytes  plasmoblastes

Caryotype :

BOM :

Biopsie des lacunes osseuses :

Biopsie du processus tumorale :

- Facteurs pronostiques :

Albumine =      $\beta 2$  micro globuline =     LDH =

Cytogénétique :  Normale  Anormale, Type

Radiologique

- Bilan osseux

Rx de crâne  Rx thoracique  Rx des os longs

Rx de rachis  Rx de bassin  TDM ou IRM médullaire

Type de lésion:  Déminéralisation diffuse  Tassements

Compressions médullaires  Ostéolyses, Siège :

Ostéocondensation, Siège:

Fractures, Siège :

Plasmocytome osseux, Siège :

Radiographie pulmonaire :  Atteinte médiastinale

- Atteinte parenchymateuse
- Atteinte pleurale  Cardiomégalie

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

## Traitement

### i. traitement spécifique :

- Alexanian  VAD  VMCP  MPT  MPV  MDT
- DCEP  CDT  VDT  Autres

### ii. Traitement d'entretien

- Thalidomide  bortézomib  lénalidomide  Autres

### iii. Autres traitements Greffe des cellules souches

### iv. Traitement symptomatique : biphosphonates Transfusion

- Plasmaphérèse  Hémodialyse
- Traitement Neurochirurgical  Antalgiques
- Radiothérapie  Abstention

thérapeutique

### Evolution sous traitement :

#### - A 3–4 cures :

- Réponse complète stricte  Réponse complète
- Très bonne réponse partielle  Réponse partielle
- Maladie stable  Maladie progressive

#### - Réponse fin de traitement

- Réponse complète stricte  Réponse complète
- Très bonne réponse partielle  Réponse partielle
- Maladie stable  Maladie progressive



# RESULTATS

## I. Aspects épidémiologiques :

### A. Nombre de patients :

Au cours de la période allant de Janvier 2007 à Décembre 2016, 50 patients ont été traité pour un myelome multiple.

### B. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans +/-11 ans avec des extrêmes allant de 37 à 76 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 64 ans.

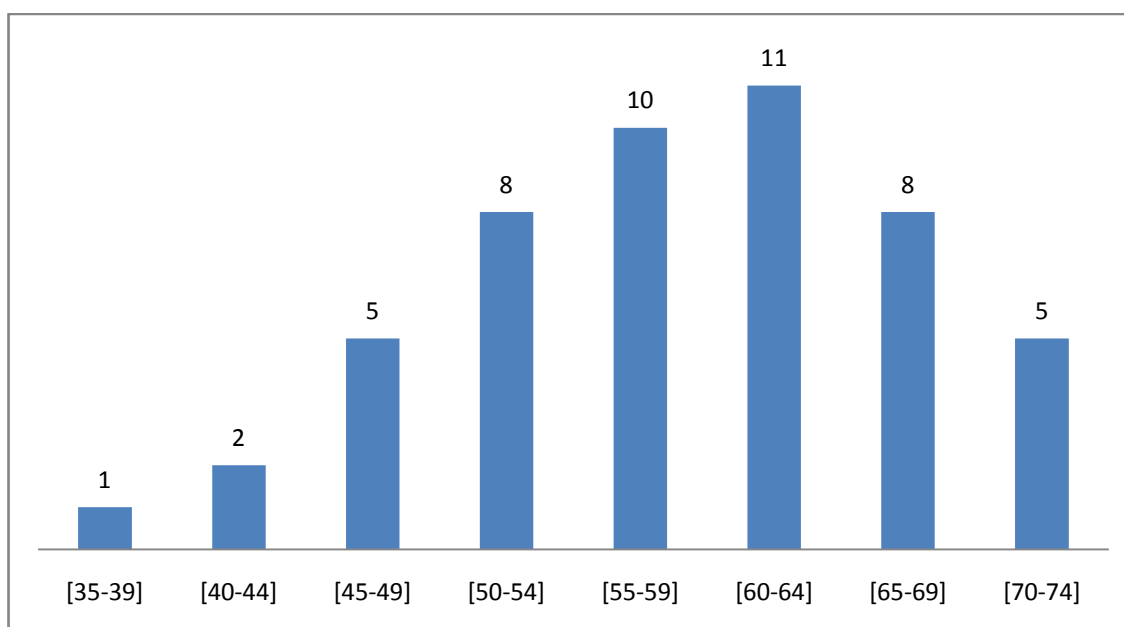


Figure 9: Répartition selon les tranches d'âge

### C. sexe

Parmi les cas de notre série 33 étaient des hommes et 17 des femmes, soit respectivement 66 % et 34%. Le sexe ratio (Hommes/Femmes) était de 1.9

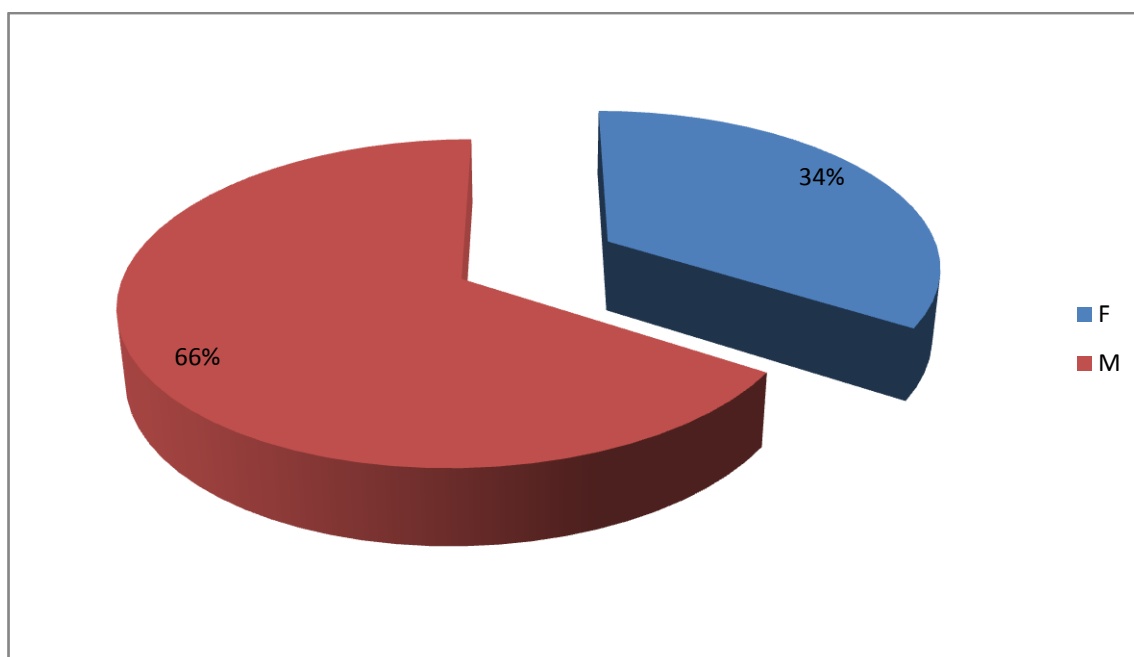


Figure 10: Répartition selon le sexe

### D. Distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge

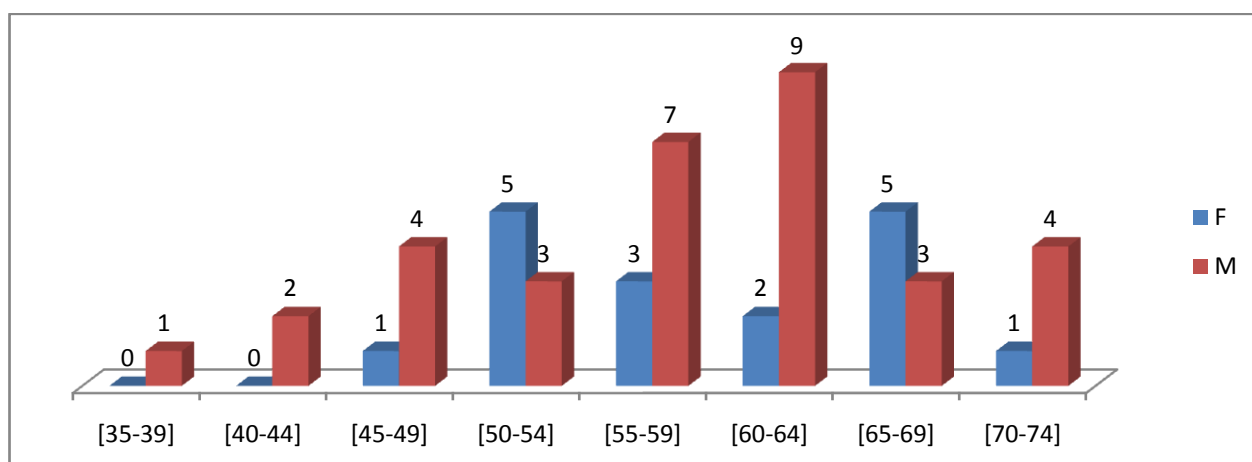


Figure 11 : montrant la répartition des patients selon l'age et le sexe

## II. Admission

n=21 (42%) de nos malades étaient hospitalisés en médecine interne par le biais de la consultation, n=7 (14%) via des urgences, et n=22 (44%) étaient transféré d'autres services (rhumatologie, traumatologie, néphrologie....).

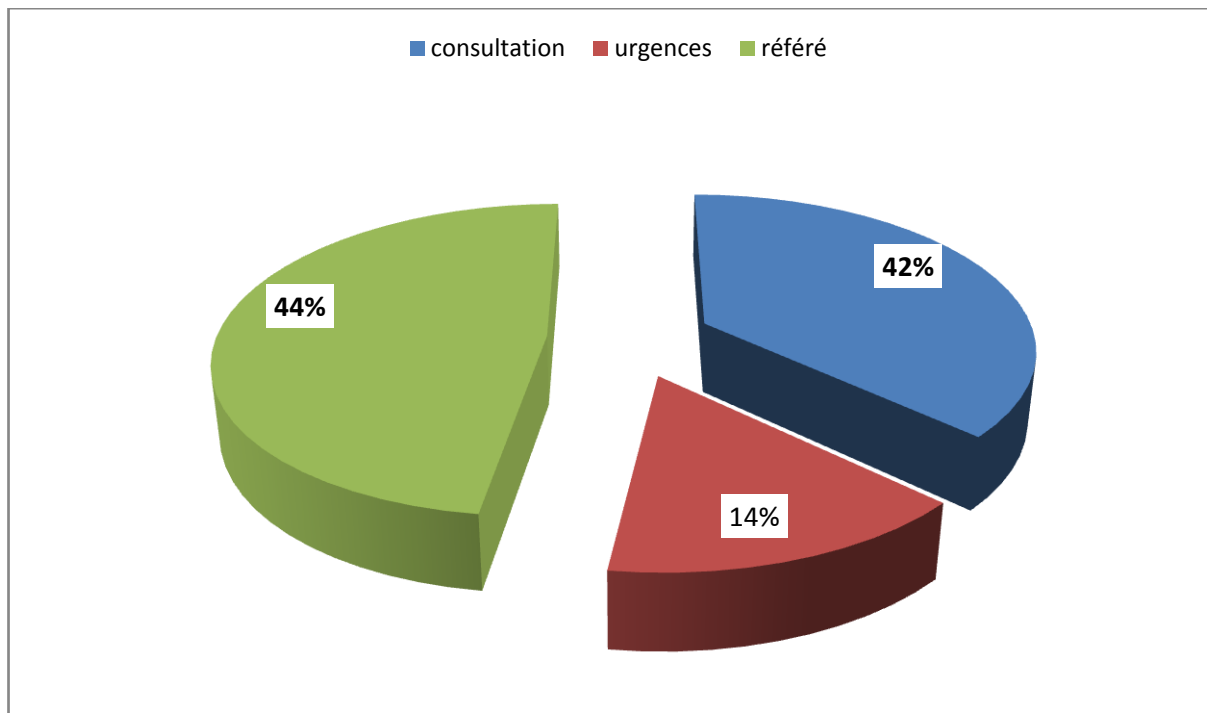


Figure 12 : Répartition selon le mode d'admission

### III. Antécédents de nos patients :

33 patients de notre série avaient des ATCD médico-chirurgicaux et toxiques.

Le tableau 4 résumant les principaux ATCD de notre série :

**Tableau 4:** résumant les principaux antécédents de notre série

Antécédent des patients	pourcentage
- tabagisme	20%
- pesticide	6%
- Diabète	12%
- HTA	24%
- MGUS	4%
- Plasmocytome	6%

## **IV.Aspects cliniques :**

### **A. Motif de consultation**

Dans notre étude les principaux motifs de consultations sont représentés dans le tableau 5 :

**Tableau 5:** résumant les motifs de consultation dans notre série

<b>Motif de consultation</b>	<b>Nb des cas</b>	<b>Pourcentage%</b>
Manifestation osseuse	26	52%
Les signes généraux	8	16%
Syndrome anémique	5	10%
Manifestation neurologique	4	8%
Fracture spontanée	3	6%
Insuffisance rénale	2	4%
hypercalcémie	2	4%

### **B. Délai de consultation**

Le délai moyen de consultation était de 3 mois avec des extrémités allant de 1 mois à 8 mois. Pratiquement tous les patients ont consultés 2 à 3 médecins au minimum avant d’êtres adressés en médecine interne.

### **C. Etat général des patients**

L’état général de nos patients était évalué en se basant sur l’indice de performance (Performance status) comme décrit par les critères de l’ECOG ([eastern cooperative oncology group](#)). Le tableau 6 résume les résultats de cette évaluation.

**Tableau 6:** résumant l'évaluation de l'état général des patients a l'admission

Ps	Ps :1	Ps :2	Ps :3	Ps :4
Nb des cas	34	8	4	4
pourcentage	68%	16%	8%	8%

**D. Manifestations cliniques au diagnostic****1. Manifestations ostéo-articulaires**

Les manifestations osseuses sont objectivées chez 42 patients soit 84%. Nous avons regroupé dans le tableau 7 les différentes atteintes osseuses retrouvées.

Nous relevons que les douleurs osseuses sont les plus fréquemment retrouvées (40 cas soit 80%) qui sont de siège axial (25 cas) ou diffus (15 cas). Elles sont mécaniques dans 18 cas, inflammatoires dans 10 cas et mixtes dans 5 cas.

**Tableau 7 :** Répartition des différentes atteintes osseuses

Atteinte osseuse	Nombre des cas	pourcentage
Douleur osseuses	40	80%
Fractures sur os pathologique	5	10%
Tuméfactions	6	12%

Les tuméfactions osseuses viennent en deuxième position avec 12 % des cas, surtout aux niveaux rachidiennes et costales.

Les fractures pathologiques occupent la troisième position avec 5 cas (rachidienne ou fémorale surtout), soit 10 % des cas.

## 2. Manifestations générales

Les signes généraux, type fièvre et amaigrissement ont été retrouvés dans 24 cas soit 48 %.

## 3. Manifestations hématologiques

- Les manifestations hématologiques ont été objectivées chez 40% des patients, dominées par : Le syndrome anémique, constaté dans 30% des cas, fait d'asthénie, de pâleur cutanéomuqueuse, de palpitations .....
- Le syndrome hémorragique a été observé chez 8% des cas, représenté essentiellement par l'épistaxis et les gingivorragies
- Le syndrome tumorale 2 % des cas

## 4. Manifestations infectieuses

Les manifestations infectieuses ont été observées dans 22 % des cas. Les localisations urinaires viennent en première position (6 cas au diagnostic) suivies des infections pulmonaires (3 cas).

## 5. Manifestations neurologiques

Les complications neurologiques ont été constatées chez 11 des cas dominées par le syndrome de compression médullaire 7 cas soit (63.63%), et 3 cas de neuropathie périphérique

Le tableau résumant les différentes manifestations neurologiques.

**Tableau 8 : Répartition des manifestations neurologiques**

Manifestations neurologiques	Nb des cas	pourcentage
Syndrome de compression médullaire	7	14%
Neuropathie périphérique	3	6%
sciatalgie	2	4%
Paralysie des nerfs crâniens	1	2%

#### 6. Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité, a été retrouvé chez 2 patients, à type de signes neurosensoriels et neuropsychiques.

#### 7. Manifestations cliniques liées à l'hypercalcémie

Les signes cliniques liés à l'hypercalcémie ont été observés dans 6 % des cas sous forme de déshydratation et de signes digestifs

**Tableau 9:** Résumant les principales manifestations cliniques relevées chez les patients de notre série

Les manifestations cliniques	Nb des cas	Pourcentage %
Manifestations osteoarticulaires	42	84%
Manifestations général	24	48%
Manifestations hématologiques	20	40%
Manifestations infectieuses	11	22%
Manifestation neurologique	11	22%
Signes thromboembolique	4	8%
Signe d'hypercalcémie	3	6%
Syndrome d'hyperviscosité	2	4%
Signes clinique d'amylose	0	0%

## V. Aspects biologiques

### A. Bilan hématologique

#### 1. Hémogramme (NFS + frottis sanguin)

##### a. Taux de l'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine moyen de nos patients était de 8,02 g/dl avec des extrêmes allant de 5,2 à 14,6 g/dl. L'anémie avec un taux d'hémoglobine  $< 10$  g/dl a été observée dans 60 % des cas. Cette anémie est normochrome normocytaire dans 2/3 des cas

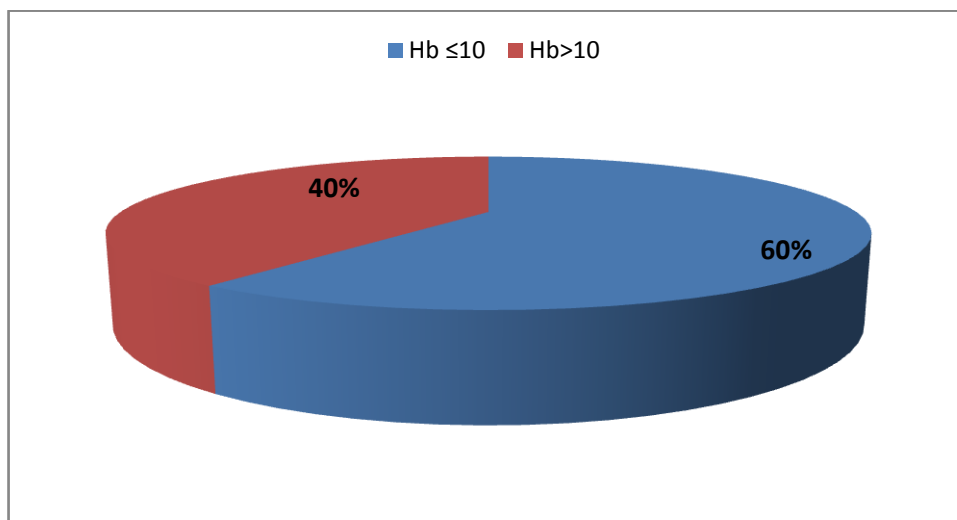


Figure 13: Répartition selon le taux d'hémoglobine  $>$  ou  $<$  10g/dl

##### b. Taux de globules blancs

Une anomalie du taux de leucocytes a été objectivée chez 48% des patients sous forme d'hyperleucocytose dans les deux tiers des cas (32 %). Une leucopénie a été retrouvée chez 16 %.

### c. Taux de plaquettes

Le taux de plaquettes moyen de nos patients est de  $270.10^3/mm^3$  avec des extrêmes allant de  $30.10^3$  à  $579.10^3/mm^3$ .

- Une anomalie du taux de plaquettes a été objectivée chez 26 % des patients sous forme de :
  - thrombopénie dans plus deux tiers des cas (20 %).
  - Hyperplaquetose dans 6% des cas.

### d. Frottis

Le frottis sanguin a été réalisé chez tous les patients

- il a montré des hématies en rouleaux
- une plasmocytose circulante chez 4 patients dont un avait un taux  $>20\%$  définissant une leucémie à plasmocytes

## 2. myélogramme

Une plasmocytose médullaire significative  $\geq 10\%$  a été retrouvée dans 96 % des cas. Le taux moyen d'infiltration médullaire des plasmocytes est de 38.6 % avec des extrémités allant de 3 à 88%. Dans 2/3 des cas ces plasmocytes étaient dystrophiques.

**Tableau 10** : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire

Infiltration médullaire	< 10%	[10–30%]	[30–60%]	>60%
Nb des cas (50)	2	17	22	9
Pourcentage	4%	34%	44%	18%

### 3. Biopsie osteomédullaire(BOM) :

Réalisé chez 2 cas où le myélogramme retrouvait moins de 10 % de plasmocytes en présence d'autres critères orientant vers un myélome multiple et qui

a montrait dans les 2 cas une infiltration plasmocytaire anormale.

## **B. Données biochimiques**

### **1. protidémie**

Le taux de protidémie moyen est de 89,86 mg/l avec des extremes allant de 44 à 168 mg/l. L'hyperprotidémie a été notée dans 52% des cas, alors qu'une hypoprotidémie a été retrouvée chez 6% des cas.

### **2. Electrophorèse des protides sériques**

L'analyse de l'EPP a montré la présence d'un pic monoclonal chez 70% des patients. Ce pic migrait essentiellement dans la zone des gammaglobulines (74 %) suivie de la zone des Béta globuline (17%).

Dans les 20% cas, l'anomalie trouvés est une hypogammaglobulinémie, alors, que l'EPP était normale dans 10% des cas.

**Tableau 11** : resumant les pourcentages des anomalies de l'EPP sérique

<b>EPP</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Pic monoclonal	35	70%
Hypogamma-globulinémie	10	20%
normale	5	10%

### **3. Immunoélectrophorèse des protides sériques**

L'analyse du type de l'immunoglobuline par immuno-fixation a montré la présence d'une protéine monoclonale dans 96% des cas (Dans 2 cas, le MM était non excréteur). Concernant le type de protéine monoclonale, une IgG a été incriminée dans la moitié des cas, suivie des IgA chez 32% des patients alors qu'une chaîne légère a été retrouvée dans 14%. Concernant la chaîne légère, le type Kappa était le plus dominant retrouvé chez 56 % des patients contre 40 % pour la chaîne lambda.

**Tableau 12 : Répartition en fonction du type de la protéine monoclonale**

IEPP	IgG		IgA		Chaînes légères		Non excréteur
	K	L	K	L	K	L	
pourcentage	26%	24%	22%	10%	8%	6%	4%
	50%		32%		14%		4%

### **4. Dosage pondéral des Ig sériques :**

Le dosage pondéral des Igs a été réalisé chez 29 patients et qui confirme dans la majorité des cas une baisse des autres immunoglobulines normales.

### **5. Dosage des chaînes légères libres**

Le dosage des chaînes légères libres plasmatiques a été réalisé chez 19 patients (38%) montrant un rapport Kappa/Lambda anormale chez 17 d'entre eux

### **6. Protéinurie de 24h et PBJ**

Une protéinurie de 24h >100 mg a été observée chez 36 patients (72 %) parmi eux 30 patients avaient une protéinurie dépassant le 1g. La protéinurie de Bence Jones urinaire était positive dans 42% des cas.

**Tableau 13** : résumant les résultats de protéinurie de 24 h et de Bence jones

Protéinurie	Protéinurie de 24 h		Protéinurie de Bence jones		Non faite	
	+	-	+	-	Pu de 24 h	Pu de BJ
Nb des cas	36	10	21	20	4	9
pourcentage	72%	20%	42%	40%	8%	18%

### **7. Immunoélectrophorèse des protéines urinaires :**

La protéinurie de Bence Jones urinaire était positive dans 42 % des cas dont la chaîne légère était de type lambda dans 60 % cas et de type kappa dans 40% des cas.

## C. Bilan de retentissement et Pronostic

### 1. Calcémie

Le taux de calcémie moyen de nos patients était de 110.7 mg/l avec des extrêmes allant de 50 à 200mg/l. Une hypercalcémie > 115 mg/l a été notée dans 28% des cas.

**Tableau 14** : resumant la répartition du taux de la calcémie

calcémie	< 80	80 < Ca < 115	115 < Ca < 140	> 140
pourcentage	4%	68%	18%	10%

### 2. Fonction rénale

Le taux de créatinine moyen était de 17,72 mg/l avec des extrême allant de 3.8 à 127 mg/l. Le taux d'urée moyen est de 0,54 mg/l avec des extrémités allant de 0,2 à 3,1 mg/l. L'insuffisance rénale (Créatinine > 20mg/l) a été observée chez 18 cas.

**Tableau 15**: resumant la répartition de la fonction rénale

Fonction rénale	Créatinine <20 mg/l	Créatinine >20 mg/l
Nb des cas	32	18
pourcentage	64%	36%

### 3. Albumine

Le taux d'albumine moyen est de 34,39 mg/l. une Hypo-albuminémie < 35g/l a été noté chez 30 patients.

**Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de l'albuminémie**

Albuminémie (g/l)	<35 g/l	>35g/l
Nombre de cas	30	20
pourcentage	60%	40 %

### 4. Béta-2 microglobuline

Une Béta2µglobulinémie > 3,5mg/l a été retrouvé chez 34 patients dont 20 d'entre eux avaient un taux > 5,5.

**Tableau 17 : Répartition en fonction de la β2-microglobuline**

β 2 Microglobuline (mg/l)	<3.5	3.5-5.5	>5.5
Nb de cas	16	14	20
Pourcentage	32%	28%	40%

## 5. LDH

Le dosage a été réalisé chez 31 patients dont 8 avaient un taux augmenté.

## 6. L'étude cytogénétique par FISCH :

L'étude cytogénétiques a été réalisée chez 20 cas soit 40 % de nos patients.

Les résultats sont comme suit :

- 5 cas d'échec,
- 7 cas sans anomalie, les anomalies trouvées chez les autres cas étaient réparties en :
  - 2 cas de délétions 17,
  - 2 cas de translocation (4 ; 14),
  - 2 cas de délétion du chromosome 13 (-13/13q-).
  - un cas d'hyper diploïdie,
  - un cas de trisomie 21

## **VI. Aspects radiologiques**

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan radiologique standard qui comprend systématiquement une radiographie de crâne de face et profil, des humérus et des fémurs de face, du gril costal, du bassin et de la totalité du rachis. Une IRM médullaire complétait le bilan surtout en cas d'absence de lésions aux Rx standards ou de présence de signes neurologiques.

Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 82% des cas touchant essentiellement la voûte crânienne, le bassin et le rachis. La lésion caractéristique est une lacune à l'emporte-pièce de taille différente. Une déminéralisation diffuse est notée dans 8 % des cas. Des fractures sont retrouvées dans 10% des cas. Les tassements vertébraux compliqué ou non d'une compression médullaire a été observés respectivement chez 10 et 6 de nos patients. Chez 6 patients on a retrouvés des plasmocytomes osseux associé dans 2 d'entre eux de lésions osteo-condensantes.

**Tableau 18:** resumant la répartition des lésions radiologiques

Les anomalies radiologiques	Nb des cas	pourcentage
ostéolyses	41	82%
plasmocytome	6	12%
tassement	10	20%
Compression médullaire	6	12%
Déminéralisation	4	8%
Fracture	5	10%
ostéocondensation	2	4%

## VII. Classifications pronostiques :

### 1. Classification de Durie et Salmon :

Selon la classification de Salmon et Durie 80,% de nos patients était classés stade III, 12% stade II et 8 % stade I.

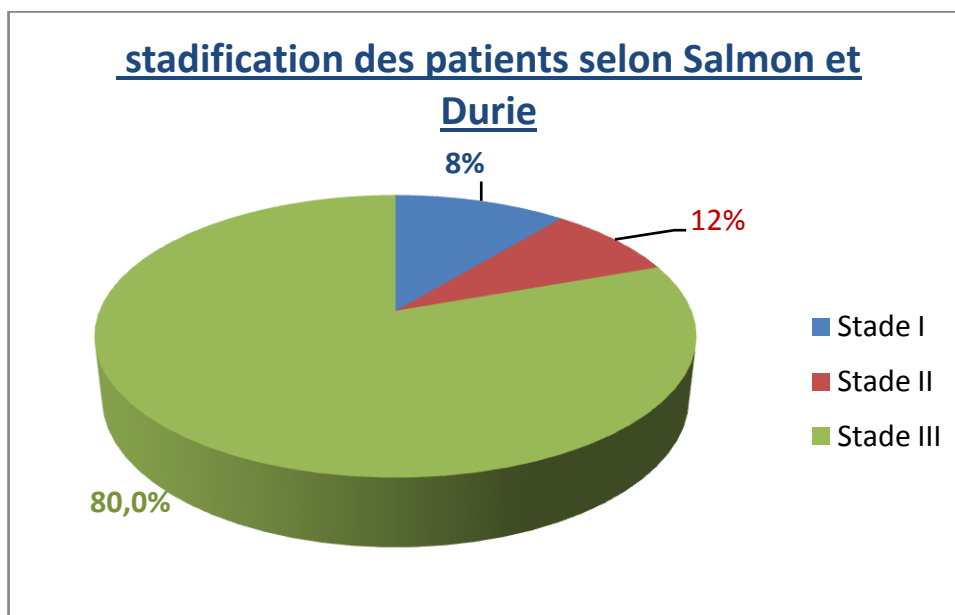


Figure 14: Répartition selon la classification de Salmon et Durie

### 2. Classification selon l'ISS :

Selon l'index pronostique international ou ISS, 40% avaient un ISS à III alors que 28% ont un ISS à II et seulement 32 % ont un ISS I

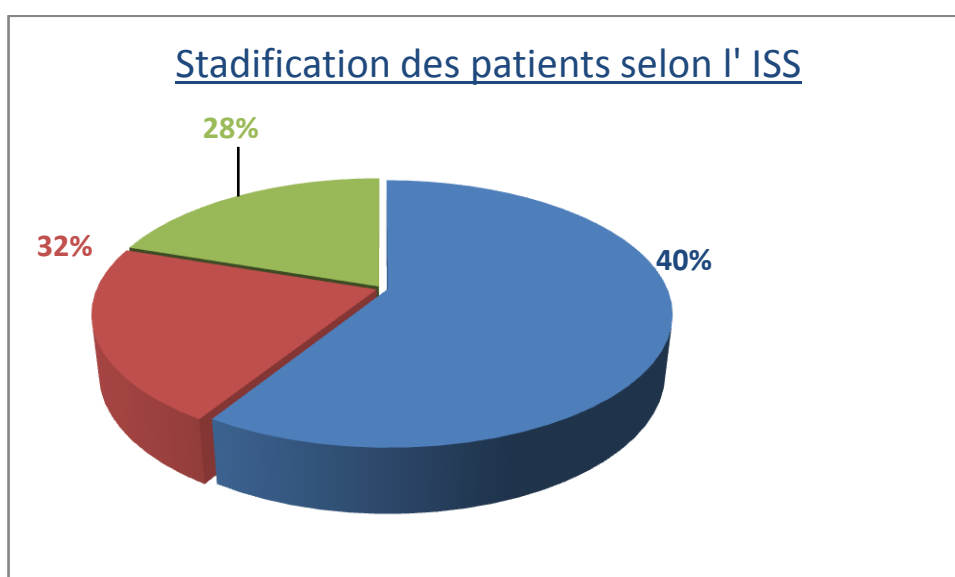


Figure 15 : Répartition des patients selon la classification de l'ISS

## VIII. Aspects thérapeutiques

### A. TRAITEMENT DE FOND

#### 1. Traitement induction

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurée chez tous nos malades, le type de chimiothérapie a été choisi en fonction de la tranche d'âge et en fonction et de l'état général.

**Tableau 19** : Pourcentage des différents protocoles de chimiothérapie de 1ère ligne

Protocole de chimiothérapie	Nb des cas	pourcentage
VTD	21	42%
CD/CDT	13	26%
MP	6	12
VAD	6	12%
MPT	4	8%

VTD : (Velcade Thalidomide Dexaméthasone),

CD /, CTD :( Endoxan Thalidomide Dexaméthasone)

MPT ; melphalan–prednisone–thalidomide

MP; Melphalan Prednisone

VAD ;(Vincristine AdriamycineDexaméthasone)

#### 2. Intensification thérapeutique :

Les 2/3 de nos patient étaient éligible a la greffe des cellules souches hématopoïétiques mais seulement 50% ont en bénéficié par manque de centres de prélèvement.

**Tableau 20:** pourcentage des patients qui bénéficient de greffe

Greffe	Pas de greffe de la moelle	Greffe de la moelle
Nombre des cas	25	25
pourcentage	50%	50%

### 3. Entretien

Le traitement d'entretien à base de thalidomide pour une durée de 12 - 24 mois a été utilisé chez 15 patients.

### 4. Traitement symptomatique:

#### a. Chirurgie

12% des patients ont bénéficié d'un acte chirurgical en traumatologie (ostéosynthèse) ou en neurochirurgie (décompression).

#### b. Traitement des lésions osseuses

- 90 % de nos patients ont reçu des biphosphonates. Nous avons utilisé le zolédronate dans 80% des cas et l'ibondronat dans 10% des cas.
- Plus de 60 % de nos patients ont bénéficié d'un traitement antalgique par différents paliers.

#### c. l'hypercalcémie

La gestion de l'hypercalcémie chez nos patients a fait appel principalement à une hyper hydratation, une corticothérapie (la Dexamethasone) et les biphosphonates.

**d. Traitement de l'anémie:**

- 40% de nos patients ont bénéficié de l'érythropoïétine recombinante
- 20 % de nos patients présentant une anémie mal tolérée et ne répondant pas à un traitement par EPO, ont bénéficié d'une transfusion de concentrés de culots globulaires.

**e. Traitement de l'infection :**

Tous les patients traités par Bortézomib et/ou immuno-modulateurs ont bénéficié d'un traitement anti-infectieux prophylactique :

- Anti-pneumocystose ;
- Anti-herpes :

40% de nos patients ont présenté un syndrome fébrile avec des points d'appel essentiellement urinaire et pulmonaire. Une antibiothérapie probabiliste, à base d'amoxicilline-acide clavulanique et de la ciprofloxacine, après la réalisation des prélèvements bactériologiques a été prescrite dans pratiquement tout les cas avec adaptation par la suite. En fonction des résultats de l'antibiogramme.

**f. la prophylaxie anti-thrombotique :**

Tous nos patients recevant un traitement à base d'immuno-modulateurs ont bénéficié d'une prophylaxie anti-thrombotique, à base d'aspirine dans la majorité des cas. L'utilisation des Héparines de bas poids moléculaire a été réservée pour les patients avec plusieurs facteurs de risque

**g. Hémodialyse :**

4 patients ont eu recours à l'épuration extra-rénale dont l'indication était souvent une hypercalcémie maligne et/ou hyperurémie.

## B. Tolérance du traitement

60% de nos patients ont présenté une toxicité liée au traitement essentiellement d'ordre :

- hématologique : 20 patient
- neurologique : 7 patient
- thrombotique : 6 patient
- un seul patient a présenté une toxicité hépatique majeure (G4) amenant à arrêter définitivement le traitement par le Bortezomib

**Tableau 21** : resumant les effets secondaires liés au traitement

Les effets secondaires	Nb des cas	pourcentage
hématologiques	20	40%
neurologique	7	14%
thrombotique	6	12%
Hépatique	1	2%
Pas d'effets secondaires	20	40%

## C. la réponse à la fin de traitement

Les patients ont été évalués selon Les critères uniformisés en 2006 et permettent de distinguer une sCR (stringent Complete Remission), CR (Complete Remission), VGPR (Very Good Partial Rémission) ou PR (Partial Rémission). La réponse thérapeutique de nos patients était en faveur d'une réponse complète, réponse partielle et très bonne réponse partielle dans 80% des cas ; l'échec thérapeutique seulement dans 20 % des cas (maladie stable 8 %, progressive 12%).

**Tableau 22: évolution sous traitement**

Evolution sous traitement	Pourcentage%
Réponse complète	10%
Très bonne réponse partielle	30%
Réponse partielle	40%
Maladie stable	8%
Maladie progressive	12%

**D. Evolution :****1. rechute**

Après un suivi médian de 36 mois ,17 patients soit 34 % ont présenté une rechute de leur maladie.

**Tableau 23: pourcentage des patients en rechute thérapeutique**

rechute	Pas de rechute	rechute
Nombre des cas	33	17
Pourcentage%	66%	34%

## **2. chimiothérapie 2ème ligne**

Chez les patients en échec thérapeutique et en rechute, un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne a été administré. Le choix du protocole était en fonction :

- Traitement initial
- Délai de la rechute
- L'état général du patient.

**Tableau 24 : chimiothérapie 2ème ligne**

chimiothérapie 2ème ligne	Nb des cas	pourcentage
VTD	8	16%
MDT	7	14%
Rev Dex	5	10
MPT	4	8%
CDT	3	6%

### **E. La survie de nos patients :**

Après un suivi médian de 36 mois la survie globale est de 66% et la survie sans progression est de 32%

Les principales causes de décès étaient:

- Les complications infectieuses
- Les complications thrombotiques (embolie pulmonaire)

# DISCUSSION

## I. Historique

---

1844	Première description du MM nommé «mollities and fragilitasossium» [63].
1848	Premier diagnostic de MM posé par Macintyre
1850	Macintyre publie le détail de ses observations de myélome de Bence Jones
1873	Rustizky introduisit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os [63].
1889	Otto Kahler publia une description clinique détaillée du MM et la nomma « maladie de Kahler » [64].
1890	Ramony Cajal rapporta la première description microscopique des plasmocytes
1900	Wright a montré que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes [65].
1930	les aspirations médullaires sont devenues plus courantes et le diagnostic du MM est devenu plus facile
1953	L'immunoélectrophorèse et l'immunofixation ont été introduites pour l'identification exacte des protéines monoclonales
1956	Korngold et Lipari ont montré que les protéines de Bence Jones (BJ) avaient un lien avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones ont été appelées kappa ( $\kappa$ ) et lambda ( $\lambda$ ou L). [66]
1958	Découverte de la Sarcolysine qui permettra la synthèse du Melphalan (Alkeran®). [67]

---

1962	Premier cas de traitement efficace avec le Melphalan Alexanian rapporta que la combinaison Melphalan–Prednisone
1969	(MP) donnait de meilleurs résultats que le Melphalan seul. [64]
1975	Définition de la classification de Durie et Salmon
1976_1982	Plusieurs protocoles de poly chimiothérapie ont été testés en vue d'améliorer la prise en charge thérapeutique
1983	Première utilisation de la $\beta$ 2-micro globuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).
1984	Barlogie et Alexanian introduisirent le protocole VAD. [68]
1985	Premières utilisations de la greffe allo génique dans le MM par Mc Elwain.
1986_1996	Barlogie a démontré l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP) [69].
1998	Rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13
1999	Efficacité de la Thalidomide chez les patients présentant une maladie résistante ou réfractaire. [70]
2000	Essais cliniques de thérapies incluant les analogues de la thalidomide, les agents anti-angiogéniques tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF, des molécules bloquant l'adhésion cellulaire et des inhibiteurs du protéasome. [71,72]

- 2001** De nouvelles classifications pronostiques ont été proposées :
- Le SWOG propose un système en 4 groupes, basé sur les taux sériques de la  $\beta_2$ -microglobuline et de l'albumine.
  - L'IFM propose un système, en 3 groupes, basé sur les taux sériques de la  $\beta_2$ -microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée par FISCH (hybridation in situ en fluorescence).
- 2003** L'IFM a publié la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule. [73]
- 2004** Le groupe ECOG a montré la supériorité du protocole Thalidomide-Dexaméthasone vis-à-vis de la Dexaméthasone seule.
- 2005**
- Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'ISS.
  - Supériorité de la combinaison Lénalidomide-Dexaméthasone par rapport à la Dexaméthasone seule pour le MM en rechute. [74]
- 2006-2017** De nouveaux agents sont en cours de développement
-

## II. Epidémiologie

### A. Incidence

Le Myélome multiple représente environ 1 % de tous les types de cancers et 10 % des hémopathies malignes, ce qui en fait la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après les lymphomes [75]. Environ 24 050 nouveaux cas et 11,090 décès imputables à cette affection ont été enregistrés aux Etats-Unis en 2015 [76]. Outre, il a été remarqué que l'incidence du myélome est très élevée chez les Noirs américains (incidence à 9.8 / 100000) par rapport à leurs homologues caucasiens (4.3 / 100000).

Les chiffres en Europe ne sont pas loin avec pas moins de 21.420 nouveaux cas/an et environ 15.000 décès/an Selon les estimations du Réseau européen des registres des cancers. À tout moment plus de 77.000 personnes en Europe sont en cours de traitement pour cette pathologie [77].

Le MM reste moins fréquent dans les populations asiatiques avec une incidence de 1.5/100000 au Japon, en Chine et en Inde [78].

Au Maroc, l'incidence du MM n'est pas encore connue vu l'absence d'un registre national de pathologies tumorales. On dispose d'une seule étude menée dans la région de Rabat et qui montre une incidence à 2,12 nouveaux cas par 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,94/100 000 habitants pour les femmes en 2005 [79].

Le développement de meilleures techniques diagnostiques et l'accroissement de la durée de vie peuvent expliquer au moins en partie une augmentation d'incidence au cours des dernières décennies [80,81] .

## B. L'âge

L'incidence du MM augmente avec l'âge et l'impact du MM en termes de santé publique augmentera dans les années à venir, du fait du vieillissement de la population [82,83]. La médiane d'âge actuelle est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières [84,85]. Les patients hospitalisés appartiennent surtout à la tranche d'âge 60–75 ans, moins de 2 % ont un âge inférieur à 40 ans, et 3 % ont plus de 80 ans au diagnostic. La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes restent exceptionnelles.

Dans notre série l'âge moyen est 60 ans avec des extrémités de 37 ans et 80 ans. Par rapport à la littérature, nos patients paraissent plus jeunes, mais reste très proche de ceux des séries de Ben–Tebbaa (Rabat) et de X Leleu (France)

**Tableau 25** : répartition de l'âge selon les auteurs

Auteurs	Pays	L'âge moyen	Pic de fréquence
X Leleu [86]	France	61.5ans	60–69ans
M.Mayara [87]	USA	69ans	60–75ans
Bouatay .a [91]	Tunisie	67ans	Après 60ans
I.Ben–Tebbaa [88]	Maroc	61 ans	62–72ans
M. Kleber [89]	Allemagne	66ans	60–69ans
N.li [90]	chine	56 ans	–
notre série n=50	Maroc	60ans	37–80ans

### C. Sexe

Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine avec un sexe ratio (Hommes/Femmes) proche de 2. Cette prédominance masculine a été déjà rapportée dans différentes séries magrébines notamment celle de Elherrar.S et al (Maroc) [92] et de A. Bouatay (Tunisie) [91].

Cette différence n'existe pas dans les séries occidentales où le sexe ratio reste proche de 1 comme dans l'étude de Duvauferrier.D (France) [89] et par kyle (USA)[93].

**Tableau 26:** sexe -ratio selon les différentes études

Auteurs et pays	Sexe-ratio
France par Duvauferrier.D et al [94]	0.9
USA par kyle [93]	1.1-1.5
Bouatay .a, Tunisie [91]	1.25
Elherrar.S et al [92], Maroc	1.67
Notre série n=50	1.9

### **III. Diagnostic positif**

#### **A. Les caractéristiques cliniques**

##### **1. les symptômes cliniques habituels**

###### **a. Manifestations générales**

Une asthénie, un amaigrissement inexpliqué, une fièvre en dehors de toute infection, un syndrome anémique (pâleur, dyspnée, palpitation) doivent faire rechercher systématiquement un myélome au même temps qu'un autre néoplasie [111]. La fréquence des manifestations générales au cours du MM concerne le un tiers des (31.5% à 37% selon les séries) [86, 91]. Dans notre série ces manifestations intéressaient presque la moitié des patients.

###### **b. les manifestations ostéoarticulaires**

###### **i. Les douleurs osseuses.**

Les douleurs osseuses sont quasi-constantes représente le principale motif de consultation (66% des cas) et très souvent inaugurales. Ce sont des douleurs profondes permanentes, à recrudescence nocturne, non soulagées par le repos qui siègent préférentiellement au niveau du rachis, du bassin et du thorax, voire diffuses. Elles apparaissent et s'aggravent progressivement devenant résistant aux antalgiques simples et entraînant une impotence fonctionnelle douloureuse. [112],

Dans notre série, les douleurs osseuses concernaient 4 patients/5 (80%), siégeant essentiellement au niveau axial (25 cas).

Ces différentes constatations ont été également rapportées par les données de la littérature dans lesquelles la plupart des auteurs sont unanimes que le siège principal des douleurs est rachidien en particulier le rachis lombaire [113] [114] [115]. Ces douleurs qui constituent le principal symptôme fonctionnel et peuvent s'expliquer dans la plupart des cas par une ostéolyse vertébrale avec ou sans tassement, sont couplées le plus souvent à l'asthénie et à la cachexie et palpitation.

Ces douleurs entraînent parfois une impotence fonctionnelle dont la valeur pronostique est importante [116]. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une épидурite ou un plasmocytome. L'IRM en urgence est nécessaire dans ces indications [117, 86,115].

Le tableau 27 résume la fréquence des douleurs osseuses selon les auteurs de 65 à 82 % [101,100].

**Tableau 27:** résumant la Fréquence des douleurs osseuses dans les différentes séries.

Auteurs	Pourcentage
Boutay.A et al [91]	74.1%
Kyle [93]	68%
Koffi .K.G [103]	66%
S.Manier et X .Leleu[86]	70%
Ngoni . G [99]	66%
Benyaich [101]	65%
Mrabet.R [100]	82%
Notre série n=50	80%

## ii. Tuméfactions osseuses

Les tuméfactions osseuses sont plus rares et attirent l'attention lorsqu'elles atteignent les os superficiels : crane, mandibules, cotes, clavicules et sternum [118].

La présence de ces tumeurs a été relevée chez 12% de nos patients, plus fréquentes que dans les deux séries africaines, ivoirienne de Koffi .K.G avec 2% [104] et sénégalaise de M. Mourtalla KA avec 9,1% [118].

### iii. Fractures pathologiques

Les fractures pathologiques compliquent le MM. Le taux de fractures était neuf fois supérieur à celui attendu dans la population générale [86 ; 119]. Le squelette périphérique est rarement touché (seulement 22% de l'ensemble des fractures) [120]. Le site de fracture spontanée le plus fréquent est le rachis dorsolombaire (55 à 70 % des cas) [117].

Des facteurs de risque ont été retrouvés notamment :

- Le stade III de la maladie
- L'hypercalcémie
- La prise de corticostéroïdes
- La chimiothérapie [120]

Dans notre série, les fractures sur os pathologique sont retrouvées dans 10% des cas (5cas), Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans la littérature. Surtout l'étude de koffi .G.K [104].

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

**Tableau 28** : Fréquence des fractures pathologiques selon les auteurs

Auteur	pourcentage
Koffi .G.K [104]	10%
A.Boutay [91]	7.4%
Benyaich [101]	13%
Brahem.M et al, Tunisie, [110]	10.6%
Ndomocrah.A et al ,Bangui [103],	6.7%
Ngoné.G [99],	18.2%
Notre série n=50	10%

**c. les manifestations hématologiques :**

**i. Syndrome anémique :**

Le syndrome anémique est la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du MM [91]. Elle est présente chez 75% des cas au diagnostic [121, 122]. Traduisant l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux avec suppression de l'érythropoïèse. Elle est aggravée par l'insuffisance rénale. Elle constitue un symbole de l'évolution de la maladie.

- Dans notre série l'anémie clinique était présente chez 30 % des cas fait d'asthénie, de pâleur cutanéomuqueuse, de palpitations ....., un résultat proche de la série faite à Dakar elle est notée dans 22.5 % des cas , et un peu moins que l'étude marocaine de Bouaouad.M (50% des patients) [102]

## ii. Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique est principalement cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies). Il intéresse 15% des cas et se manifeste tardivement [123]. Il peut résulter de plusieurs mécanismes [117] :

- La thrombopénie : c'est la première cause par ordre de fréquence, elle est d'origine centrale secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement [124].
- La thrombopathie : il s'agit d'un déficit qualitatif des plaquettes liées à l'action anti-glycoprotéine IIIa plaquettaire de l'immunoglobuline monoclonale.
- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII (maladie de Willebrand acquise).
- Enfin, le syndrome hémorragique peut entrer dans le cadre du syndrome d'hyperviscosité, d'une amylose avec fragilité capillaire par dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines dans la paroi vasculaire.

Dans notre série, Le syndrome hémorragique a été constaté chez 8% des cas, représenté essentiellement par une épistaxis (3 cas), et des gingivorragie (1 cas).

## iii. Syndrome tumorale :

Dans notre étude le syndrome ganglionnaire a été constaté chez un seul patient qui présentait une adénopathie sus claviculaire gauche, ceci est proche des données de la littérature.

Le tableau suivant mentionne la fréquence du syndrome tumoral selon les auteurs.

**Tableau 29: répartition de HMG et SMG, adénopathie selon les auteurs**

Auteurs	HMG	SMG	Adénopathie
KYLE[93]	21%	5%	4%
Koffi.G [104]	0%	8%	0%
Notre série n=50	0%	.0%	2%

## 2. Complications

### a. Complications rénales

L'insuffisance rénale (IR) est une complication fréquente du myélome multiple (MM), survenant chez 50 % des malades au cours de l'évolution. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas. La cause la plus fréquente reste la tubulopathie myélomateuse (63 à 87 % des atteintes rénales). Elle est caractérisée par la précipitation des cylindres, formés des chaînes légères d'immunoglobulines et des protéines de Tamm-Horsfall, dans les tubules distaux. [86].

La recherche d'une atteinte rénale est donc systématique lors du diagnostic et au cours du suivi des hémopathies [125,126, 127].

Dans notre étude, l'insuffisance rénale est une complication retrouvée dans 36 % des cas au diagnostic.

Prérénale (insuffisance rénale fonctionnelle)	Par déshydratation extracellulaire dans un contexte D'hypercalcémie De pertes digestives (vomissements)
Rénale	
Tubulaire	Tubulopathie myélomateuse (tubes distaux) Nécrose tubulaire aiguë (notamment après utilisation de produits de contraste iodés) Syndrome de Fanconi : traduction clinique d'une atteinte tubulaire proximale (tubulopathie « microcristalline » proximale)
Glomérulaire	Amylose AL Maladie à dépôts monotypiques (de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes) non organisés = syndrome de Randall Dépôts organisés non amyloïdes : ces dépôts glomérulaires ont une organisation microtubulaire (glomérulonéphrite immunotactôide) Atteintes glomérulaires au décours des cryoglobulinémies (de type I ou II)
Post-rénale	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

**Figure 16** : résumant les causes de l' IR lors d'un MM.[86].

**Tableau 30**: l'insuffisance rénale selon les auteurs

Auteurs	Pourcentage de l'IR
Kyle [93]	54%
Koffi.G [104]	17%
A.Bouatay[91]	19%
Benyaich.L [101]	58.1%
Notre série n=50	36%

### **b. Complications neurologique**

Il s'agit le plus souvent de compression médullaire par tassement vertébral. En effet, la compression de la gaine nerveuse est expliquée par la contiguïté avec l'atteinte osseuse et la prolifération plasmocytaire. Cette atteinte médullaire peut entraîner des paraplégie ou quadriplégies imposant un traitement urgent (chirurgie, radiothérapie, corticoïdes à haute dose) afin de préserver la motricité. On peut également observer des neuropathies sensitivomotrices, rares, souvent associées à un plasmocytome localisé ostéocondensant ou à une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique). Les Ig monoclonale par leur effet d'anticorps direct peuvent se diriger contre les structures nerveuses (par exemple AC anti myéline) ou encore des fibrilles vont se déposer le long des axes nerveux.

Selon Walsh [129], la fréquence des complications neurologiques au cours du MM peut atteindre les 39%, alors que dans les séries maghrébines la fréquence paraît moindre avec des taux compris entre 12 % et 15 % [91, 101].

Dans notre série, l'atteinte neurologique a été soulevée chez 22% des cas.

### **c. Syndrome infectieux [86]**

La prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après les lésions osseuses.

Le myélome induit un déficit de l'immunité humorale en rapport 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*.

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, dans 20 à 50 % des cas.

Le risque infectieux est majoré par la chimiothérapie quand elle induit des phases neutropéniques ou par les corticoïdes, même en l'absence de neutropénie. Les vaccinations anti-pneumococcique et anti-Haemophilus peuvent être recommandées car elles diminuent significativement l'incidence des événements infectieux.

Dans les cas d'hypogammaglobulinémie profonde, certains recommandent une antibioprofylaxie par oracilline orale. De plus, une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes peut être recommandée chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie, après un premier épisode infectieux sévère.

L'incidence de l'infection lors d'un MM au diagnostic varie selon les études de 15 à 22.7% des cas [118]. Dans notre série une infection a été retrouvée chez 20% des cas avec un point d'appel urinaire dans la moitié des cas suivi des localisations pulmonaires.

#### **d. Syndrome d'hyperviscosité [86]**

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

Un traitement par plasmaphérèse en urgence est indiqué en complément de la mise en place d'un traitement spécifique du myélome.

Dans notre série, un syndrome d'hyperviscosité a été retrouvé chez 2 cas.

### e. Risque thromboembolique

Le risque thromboembolique est élevé (incidence entre 3 et 10 %) chez les patients atteints de MM et ce pour plusieurs raisons [86] :

- la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux,
- la présence d'une immunoglobuline aux propriétés prothrombotiques,
- l'âge souvent élevé des patients,
- l'utilisation de facteur de croissance érythropoïétiques,
- Une mobilité réduite liée aux complications osseuses et neurologiques,
- La présence d'un syndrome néphrotique chez certains patients [136].
- l'utilisation de chimiothérapie telle que les anthracyclines, la dexaméthasone à hautes doses et les IMiDs (thalidomide et lénalinomide).

Une prévention du risque thromboembolique par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire, selon le risque estimé de thrombose, est nécessaire en cas d'utilisation de ces agents thérapeutiques [130].

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique au cours du MM varie selon les études de 0 à 58% [132].

Dans notre série les manifestations thromboemboliques à 8 %.Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

## **B. La Biologie du MM :**

### **1. Bilan diagnostique**

#### **a. Bilan hématologique**

##### **i. NFS**

##### **L'anémie :**

L'anémie est un facteur d'activité du MM, faisant partie des critères Calcemia, Renal disease, Anemia, Bone disease (CRAB). Son mécanisme est multifactoriel. Elle est généralement normochrome normocytaire à régénérative.

Dans notre série l'anémie était présente chez 60% des patients, un résultat proche de la série marocaine de Bouaouad.M (70% des patients) [102] et un peu moins que l'étude tunisienne de Bouataya (87% des patients, dont 33,3 % avaient un taux d'hémoglobine < 8,5 g/dL. ) [91]. En Afrique sub-saharienne le taux d'anémie paraît trop bas comme le montre l'étude de Ndomocrah.A et al menée en Afrique central (seulement 40% des patients présente une anémie) [103]

**Tableau 31** : résumant la fréquence de l' anémie selon les auteurs

Les auteurs	Hb<10	Hb>10
S. Manier, X. Leleu [86].	72%	28%
Kyle [93].	61%	39%
Ozaki.S et al [153],	52.7%	47.8%
Bouaoud [162].	70%	30%
Ndomocrah [103].	40 %	60%
A.Bouatay[91].	87 %	13 %
Notre série n=50	60%	40%

**Neutropénie :**

La neutropénie est rarement observée d'emblée, elle est plutôt présente à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous chimiothérapie [141]. La neutropénie par envahissement médullaire, exceptionnellement profonde, est diversement appréciée par les auteurs de 8.5% à 25% [91, 93, 140]. Elle était présente chez 16% de nos patients.

**Tableau 32 : Fréquence de la neutropénie selon les auteurs**

Auteurs	Leucopénie
KYLE[93]	16%
Bouatay.A[91]	15%
Benyaich I [103]	9.6%
Notre série n = 50	16%

**La thrombopénie.**

Les chiffres de plaquette est souvent normal. La thrombopénie est comme la neutropénie, observée à la phase avancée de la maladie ou chez les patients sous Chimiothérapie [141]. Les hémorragies au cours de MM relèvent très souvent de mécanismes complexes intriqués. Le défaut qualitatif des plaquettes serait plus fréquent que la thrombopénie.

Dans notre série, 20% des patients avaient une thrombopénie au moment du diagnostic. Ce chiffre est relativement similaire de la pulpart des séries de la littérature.

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

**Tableau 33:** la fréquence de thrombopénie selon les auteurs

Les auteurs	Thrombopénie
kyle[93]	13%
Benyaich I [103]	24.4%
Bouataya .A [91]	33.3
Notre série n=50	20%

## ii. Frottis sanguin :

Sur le frottis sanguin, les hématies ont tendance à se mettre en piles : c'est le signe du rouleau évocateur de dysprotéïnémie. Une discrète plasmocytose, une érythromyélocytémie modérée, sont parfois observées, Dans notre série, les résultats du frottis sanguin avaient révélé la présence :

- des hématies en rouleaux
- une plasmocytose circulante chez 4 patients dont un avait un taux >20 % définissant une leucémie à plasmocytes

Ce qui concorde avec l'étude marocaine de Bouaouad.M [162].

## iii. Myélogramme

Le myélogramme constitue une étape décisive dans la démarche diagnostique du MM, il permet de mettre en évidence une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et qualitativement [143].

La présence d'anomalies morphologiques, des plasmocytes dystrophiques ou de formes immatures constitue aussi un élément important pour le diagnostic. Si le diagnostic est fortement suspecté et que le myélogramme est d'aspect normal, il est souhaitable de refaire l'examen dans un site différent (infiltration inhomogène) ou

surtout de réaliser une biopsie ostéo-médullaire (crête iliaque postérieure) car les plasmocytes peuvent échapper au myélogramme. Le plasmocyte est aisément reconnaissable par son cytoplasme largement basophile son noyau ovalaire et excentré dans la cellule. Nous observons de plus des plasmocytes souvent anormaux, binucléés avec un cytoplasme en flamme ou encore des cellules de Mott (présence de vacuoles)

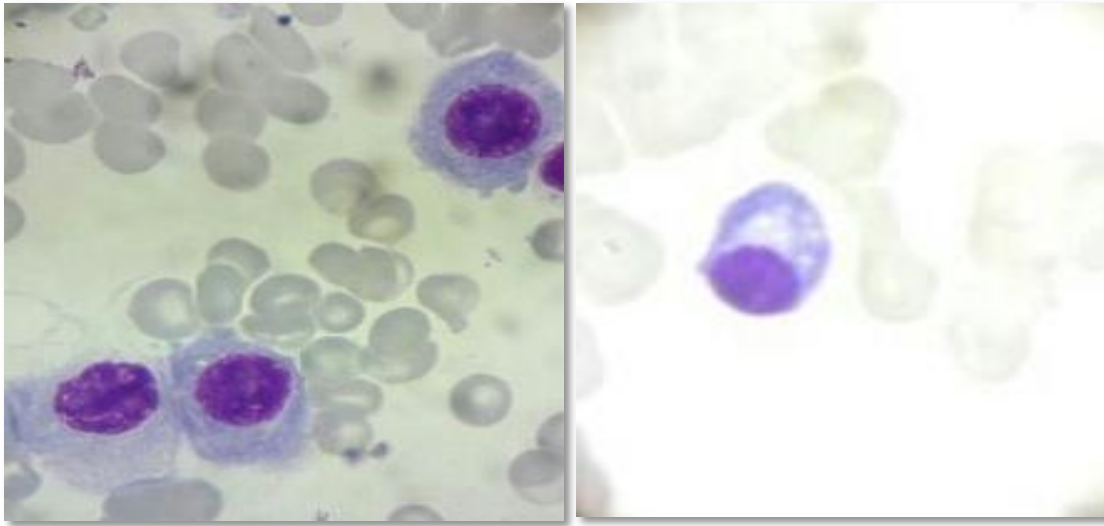


Figure 17 ,18 : Plasmocyte observée sur des frottis médullaire colores au MGG

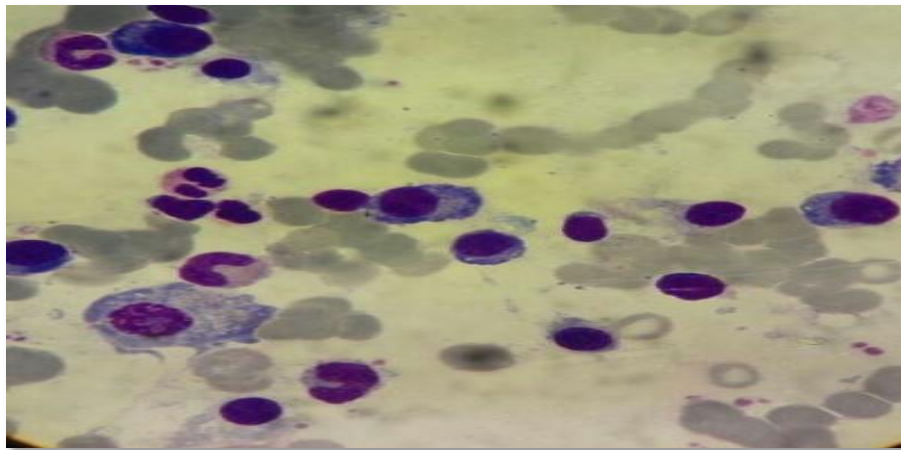


Figure 19: Plasmocyte à cytoplasme en flamme

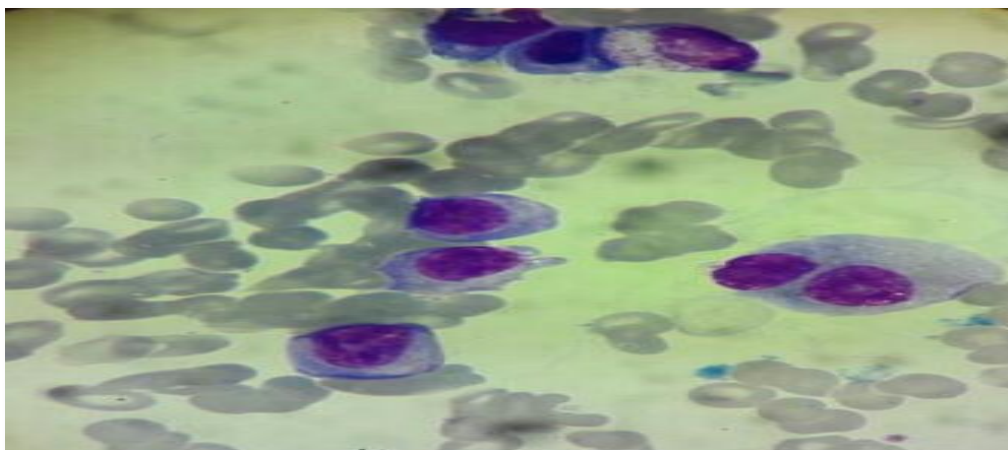


Figure 20: des plasmocytes anormaux, binucléés

**Tableau 34 :** Etude comparative du médullogramme par rapport aux différentes séries

Auteurs	Myélogramme			
	<10%	10-30%	30-60%	>60%
A. Bouatay [91].	24%	26%	50%	
Koffi K.G[104].	8%	50%	42%	
H.Makni[145]	0%	55%	30%	15%
Boukhiri [144]	17%	26%	49%	
Notre série n=50	4%	34%	44%	18%

## 2. Bilan biochimiques

### i. Protidémie

Le dosage des protéines sériques met en évidence une hyper-protidémie importante, souvent supérieure à 100 g/L, atteignant parfois 120 à 130 g/L. L'hyperprotidémie reflète l'augmentation de la masse protéique circulante dans le MM. Cependant, notons qu'une protidémie normale voire basse peut être observée dans les MM à chaînes légères ou non excréant [146,147].

Dans notre série une hyperprotidémie était présente chez 42% des patients. Ce faible taux n'est reporté que dans la série tunisienne de Bouataya et al [91].

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries.

**Tableau 35** : Etude comparative de protidémie par rapport aux différentes séries.

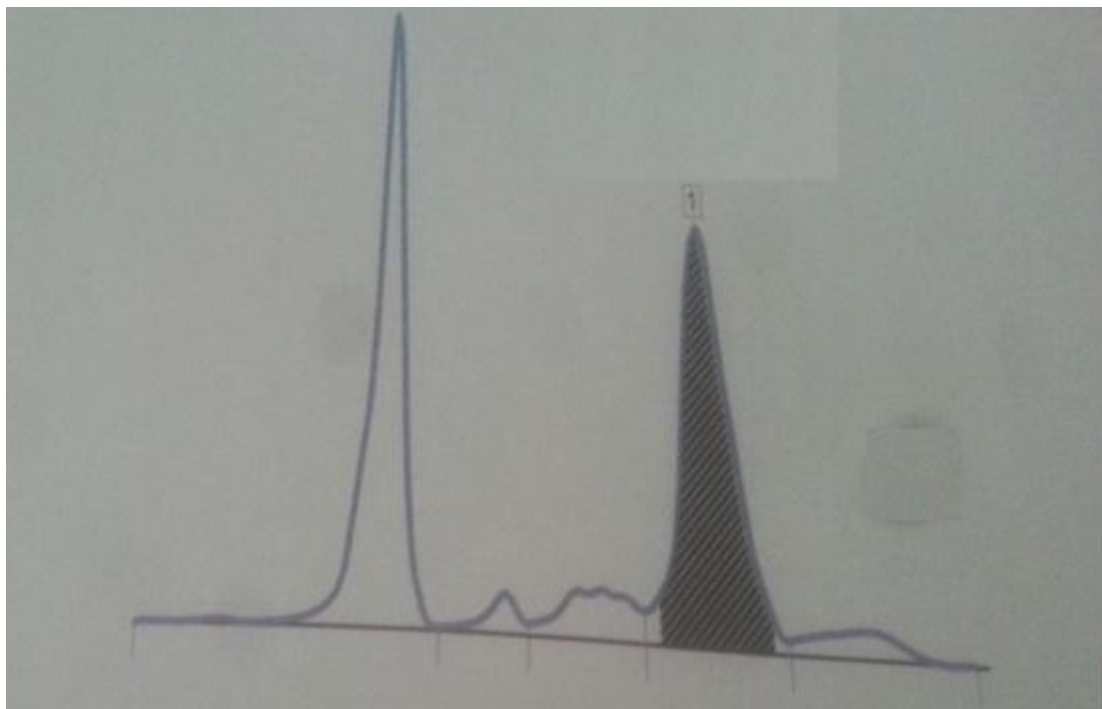
Auteurs	L'hypérprotidémie
Mourtalla KA [118]	68.4%
Bouatay [91]	44.4%
Ben abdeladhim [63]	69%
Notre série n=50	52%

## ii. Electrophorèse des protides sériques

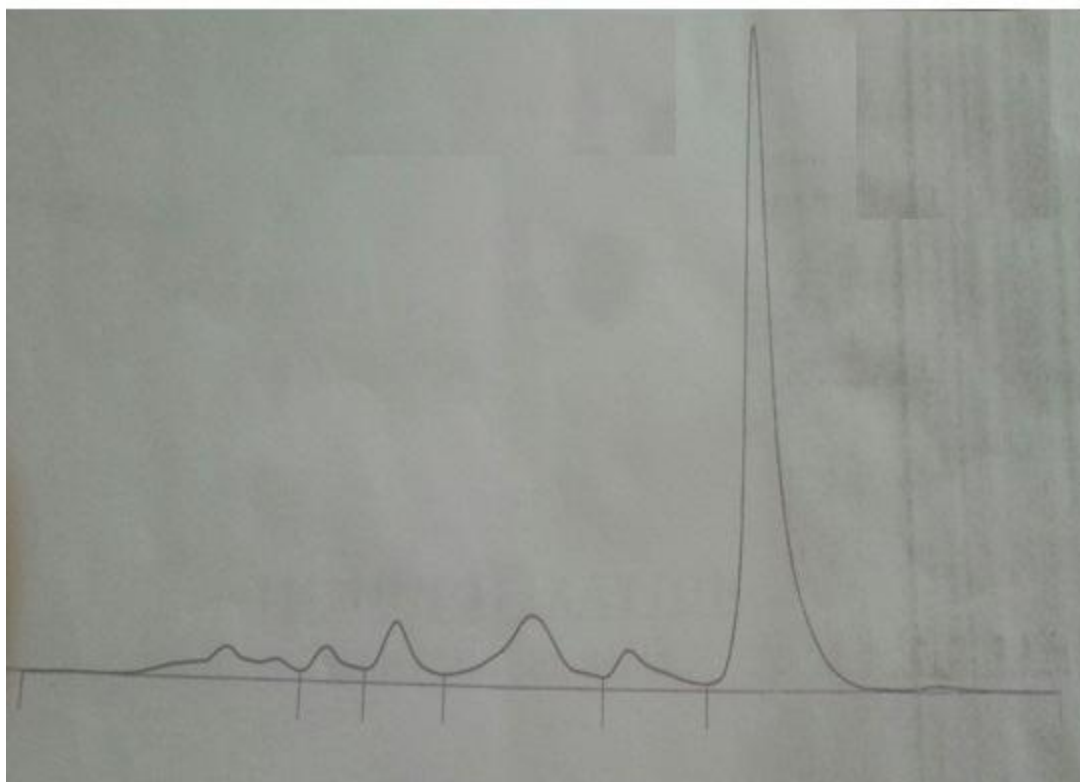
C'est un examen indispensable au cours du MM qui met en évidence le plus souvent un pic à base étroite (80%) migrant dans la zone des gammaglobulines essentiellement, parfois au niveau des bêtaglobulines et rarement au niveau des alpha2-globulines [150,151]. Cependant, le pic monoclonal est parfois absent ou discret lorsque le composant M a un poids moléculaire suffisamment faible pour franchir le filtre glomérulaire rénal. C'est le cas dans 15 à 20% des MM qui ne sécrètent que des CLL [148,149]. Le tracé électrophorétique permet également de déterminer une éventuelle hypoalbuminémie associée (l'albuminémie est inférieure à 30 g/L dans 15 % des cas) ou encore la présence d'une hypogammaglobulinémie. L'EPP permet de quantifier l'immunoglobuline monoclonale [152].

Conformément à la littérature, notre série a montré un pic monoclonal chez 70% des cas, migrant dans les  $\frac{3}{4}$  des cas dans la zone des gammaglobulines.

Le tableau ci-dessous montre une étude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries



**Figure 21:** EPP en faveur d'un Pic monoclonal étroit



**Figure 22:** EPP en faveur d'une hypogammopathie

**Tableau 36:** Etude comparative de l'EPS par rapport aux différentes séries.

Auteurs	EPP			
	Pic gamma	Pic bêta	Pic alpha1	Pic alpha2
Kyle. RA et al [93]	53%	21%	0	1%
F. Sayaria[91]	27%	8%	0	6%
A.Bouataya [91]	65.8%	19.5%	0%	14.6%
Notre série n=50	52.%	12.%	0	6 %

### iii. Immunofixation des protéines sériques et urinaires

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

Dans notre série l'immunofixation des protides est réalisée chez nos patients, elle avait montré des différentes classes de gammopathie monoclonale : IgG chez 50% des cas, IgA chez 32% des cas, et chaînes légères chez 14%. Nous n'avons pas noté de cas de myélomes à IgM ni de myélomes à IgD, par contre nous avons noté 2 cas de myélome non excréant. Cette répartition de la fréquence des immunoglobulines rejoint les données de la littérature [91, 153,154,94],. Toutes fois il faut noter certaines discordances dans la série d'Elherrar.S et al [92], le MM à IgA est moins fréquent au profit du MM à chaînes légères qui vient en 2ème position après les IgG. Le tableau suivant compare les résultats de l'IFS de notre étude avec les différentes séries.

**Tableau 37 : Répartition en fonction des différents isotypes**

Les auteurs	l'immunofixation des protides sériques et urinaires				
	IgG	IgA	CL	IgD	IgM
Kyle . RA et al [93]	59%	23%	1%	1%	0
Elherrar.S et al [92],	50%	17.6%	25%	-	-
Laanania.A et al [163],	65%	20%	15%	-	-
Duvaufferrier.D et al [94],	54.1%	33%	10%	2%	-
Bouatay [91]	61.8%	29.1%	12.5%	0	2%
Notre série	50%	32%	14%	-	-

La répartition des patients en fonction de type de chaînes légères dans notre série a montré une prédominance des chaînes légères de type Kappa chez 58% des cas, contre 42% des cas des chaînes légères de type lambda. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature [102 ; 93,91].

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

**Tableau 38:** Etude comparative de sous classes (Kappa et Lambda) aux différentes séries

Auteurs	Kappa	Lambda
Kyle . RA et al [93]	60%	40%
Bouaouad.M [102]	80%	20%
A.BOUATAY [91]	53%	47%
Notre série n=50	58%	42%

#### iv. Dosage des chaînes légères libres

Depuis 2001, le test Freelite™ permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5mg/L [128]. Les CLL kappa (normales 3,3–19,4mg/L) et lambda (5,7–26,3mg/L) sont quantifiés séparément. Le calcul du Rapport kappa/lambda (RKL) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RKL reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale.

Dans notre série le dosage des chaînes légères libres plasmatiques et/ou urinaires a été réalisé chez 19 patients (38%) montrant un rapport Kappa/Lambda anormale chez 17 d'entre eux.

**v. Dosage pondéral des Ig sériques:**

Le dosage pondéral des immunoglobulines sert à apprécier la diminution de Synthèse des immunoglobulines normales polyclonales et le déficit immunitaire résultant éventuellement. Si le dosage immunochimique des Ig polyclonales est utilisé en routine dans le MM, notons bien que le dosage de l'Ig monoclonale par ces techniques est entaché d'erreur, surtout si la gammopathie monoclonale est importante. Quand le composant monoclonal est bien individualisé, la quantification par électrophorèse est la seule méthode d'évaluation valable [94,128, 129].

Dans notre étude, Le dosage pondéral des Igs a été réalisé chez 29 patients et qui confirme dans la majorité des cas une baisse des autres immunoglobulines normales.

**vi. Protéinurie de 24H et PBJ**

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

La fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs. Elle est plus fréquente dans le MM à chaînes légères. La recherche de la protéinurie est indispensable surtout dans le cas où l'EPP n'a permis de constater que l'hypogammaglobulinémie sans bande anormale, cette protéinurie de Bence Jones correspond à la présence de chaînes légères libres [167, 168]. Dans notre étude, la protéinurie de Bence Jones a été dosée chez 36 patients, et elle était positive dans

42% des cas. Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus dans la littérature. D'autre série, notamment celle de Chker .Set al [169], trouve un taux moins important aux alentours de 12 % des cas.

**Tableau 39:** Fréquence de la protéinurie de Bence Jones urinaire est variable selon les auteurs.

Auteurs	Protéinurie De Bence Jones	protéinurie total (PU 24H+ PBJ)
Kyle [93]	46%	88%
El Mezouar [170]	34.3%	65.7%
Chker .Set al [169]	12%	-
Notre série n=50	42%	72%

### **3. BILAN DE RETENTISSEMENT**

#### **a. La calcémie :**

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

Dans notre étude l'incidence de l'hypercalcémie était de 28%. Ce résultat rejoint les données de la littérature surtout l'étude tunisienne A.Bouatay [91].

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

**Tableau 40** : Etude comparative d'hypercalcémie par rapport aux différentes séries

Calcémie	<80	80–105	105–120	>120
kyle. RA et al [93]	1	69%	28%	2%
Benyaich .I KA [103]	-		46.6%	
M. Mourtalla KA [118]	50%		50%	
Notre série	4%	68 %	18%	10%

### b. La fonction rénale :

L'insuffisance rénale est présente chez environ 50 % des patients au diagnostic, à des degrés divers. Le recours à l'hémodialyse est requis dans 5 à 10 % des cas [86]. La NCM ou tubulopathie myélomateuse est de loin la plus fréquente des complications rénales du myélome, observée chez 40% des patients à l'autopsie, et chez 80% des patients biopsies pour IRA [156]. Elle est liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale.

La fréquence de l'IR est déferrements apprécié par les auteurs allant de 19 % a 90.9% [86,87]. Dans notre série l'IR intéressait le 1/3 des patients.

**Tableau 41** : Fréquence de l'insuffisance rénale selon les auteurs

Les auteurs	Pourcentage de l'IR
Kyle [93]	54%
S. Manier, X. Leleu[86]	19%
Maraya [87]	90.9%
Benyaich .I KA [103]	58.1%
Ndomocrach A et al[161]	40.0%
Notre série	36%

#### 4. Bilan pronostic

##### a. Albuminémie

Une hypoalbuminémie inférieure à 35g/L témoigne d'une maladie avancée. Ce paramètre est corrélé avec le taux de l'hémoglobine et l'immunoglobuline monoclonale, donc avec la masse tumorale [166, 167].

Selon l'étude faite par Bouataya et al [88] 87% avaient une albuminémie <35 g/L contre 77.5% dans l'étude de Bouaouad.M [162]. Dans notre série 60 % des patients avaient une hypoalbuminémie.

##### b. $\beta$ 2-microglobuline

La  $\beta$ 2-microglobuline est exprimée à la surface des plasmocytes malins au cours du myélome. Elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique puis éliminée par voie essentiellement rénale [163]. Son taux sérique reflète la masse tumorale (plus la masse tumorale est importante, plus le taux de  $\beta$ 2-microglobuline sera élevé), mais il est influencé par l'existence d'une insuffisance rénale (à masse tumorale égale, le taux sérique de  $\beta$ 2microglobuline sera plus élevé chez un patient

présentant une insuffisance rénale que chez un patient ayant une fonction rénale normale).

Dans notre série la  $\beta$ 2-microglobuline était supérieur à 5.5 chez 40 % des patients. Nos résultats sont plus élever que ceux rapportés dans la littérature [88, 159,165].

**Tableau 42** : Etude comparative de Beta-2 microglobuline par rapport aux différentes séries

Auteurs	$\beta$ 2-microglobuline >5.5
Chkir .S [159]	20%
Bouatay .A[88]	28.6%
Chombart .B[165]	27.7%
Notre série n=50	40%

### c. L'étude cytogénétique (FISCH)

La cytogénétique du myélome multiple a beaucoup évolué ces dernières années avec la possibilité d'enrichissement du prélèvement par un tri cellulaire ciblé permettant d'obtenir des plasmocytes purifiés. La recherche des marqueurs pronostiques s'y effectue majoritairement par techniques d'hybridation in situ, mais d'autres protocoles alternatifs existent. Les cibles les plus recherchées sont la délétion 17p avec perte d'un allèle de TP53 et la translocation t(4;14)(p16;q32) avec réarrangement des gènes FGFR3 et IGH. D'autres marqueurs d'intérêt émergent impliquant entre autres plusieurs régions du chromosome 1 (région 1q21 et 1p32). La présence de ces marqueurs génétiques associés à d'autres facteurs biologiques

tels que le taux de  $\beta_2$ - $\mu$ globuline et d'albumine (score ISS) a permis d'établir des scores pronostiques avec indications de choix thérapeutique [171]. L'anomalie  $-13/13q-$  est aussi un puissant facteur de mauvais pronostic, que les patients reçoivent un traitement conventionnel ou intensif [168, 169, 171, 173]. Là encore, la prise en compte conjointe de la  $\beta_2m$  et de l'anomalie  $-13/13q-$  établit un modèle pertinent, dans lequel les patients à  $\beta_2m$  élevée et avec  $-13/13q-$  ont un pronostic très péjoratif [169, 170]. L'hypo diploïdie est également un facteur de mauvais pronostic [172].

Dans l'étude de Fonseca et al. Une anomalie chromosomique a été retrouvée chez 54 % des patients [175,176].

#### d. LDH

Elaborées par les cellules en prolifération, leur taux a une valeur pronostique dans le MM [174]. La médiane de survie est de 45 mois si le taux de LDH est normal ou bas alors qu'elle n'est plus que de 14 mois s'il est élevé. L'intérêt du dosage de LDH paraît surtout important lors de certains cas de MM évoluant rapidement sans élévation du composant monoclonal [166]

### C. Radiologie:

#### 1. Radiographies standard du squelette

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

Près de 80 % des patients ont des lésions osseuses évidentes.

Les lésions osseuses sont variables dont la plus évocatrice du MM sont les

Lacunes à l'emporte-pièce. Ce sont des lacunes arrondies, à contours réguliers, plus petites, plus nettes, sans condensation périphérique ni réaction périostée. Ce caractère à l'emporte pièce permet de différencier ces images des autres

lacunes telles que les lacunes de métastases osseuses, de l'ostéoporose et les empreintes vasculaires au niveau du crane [139]. (Figure 26)

Les lésions ostéolytiques sont constatées dans 70% des cas, elles peuvent concerner tous les os. D'autres lésions osseuses peuvent exister: des images de décalcification, les facteurs et les tassements vertébraux [137].

Les lésions affectent principalement, les os à moelle productive [133, 134, 135,138] :

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

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

Dans notre série les lésions radiologiques étaient dominées par les lésions ostéolytiques présentes chez 82% des cas, de siège surtout axial, rejoignant ainsi les données de la littérature.



**Figure 23:** radiologie standard du crane profil , montrant des géodes à l'emporte pièce



**Figure 24:** radiographie standard de l'humérus gauche montrant une image lacunaire



**Figure 25 :** radiographie standard de l'épaule gche en faveur d'une fracture pathologique de l'extrémité sup de l'humérus gche

MYELOME

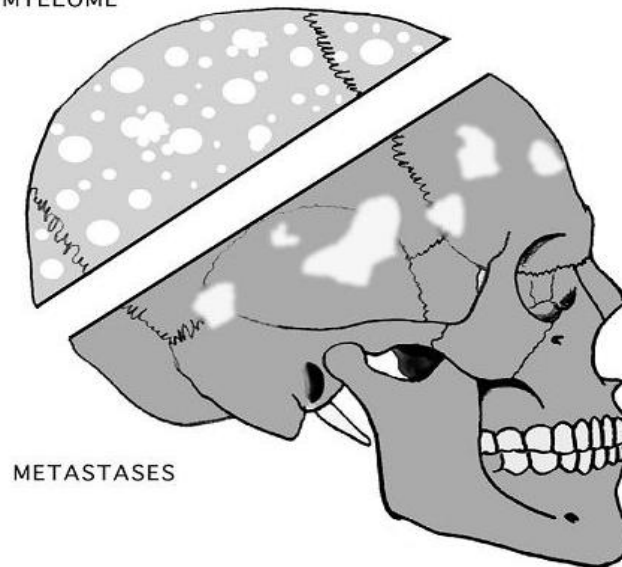


Figure 26: schéma comparative entre les lacunes de myélome et les métastases

[139].

## 2. Scanner corps entier (ou Low Dose CT) [135].

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

estimer un risque fracturaire ou d'instabilité, et peut mettre en évidence des lésions extra-médullaires; le scanner est aussi une aide pour la planification d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale. Un des points négatif du scanner est la dose de rayonnements délivrés au patient qui est de 1,5 à trois fois supérieure à celle de la radiologie conventionnelle.

### 3. IRM [135].

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



**Figure 27:** IRM du rachis dorsale, coupe sagittale, tassement vertébral (D9) avec lyse étagée des corps vertébraux

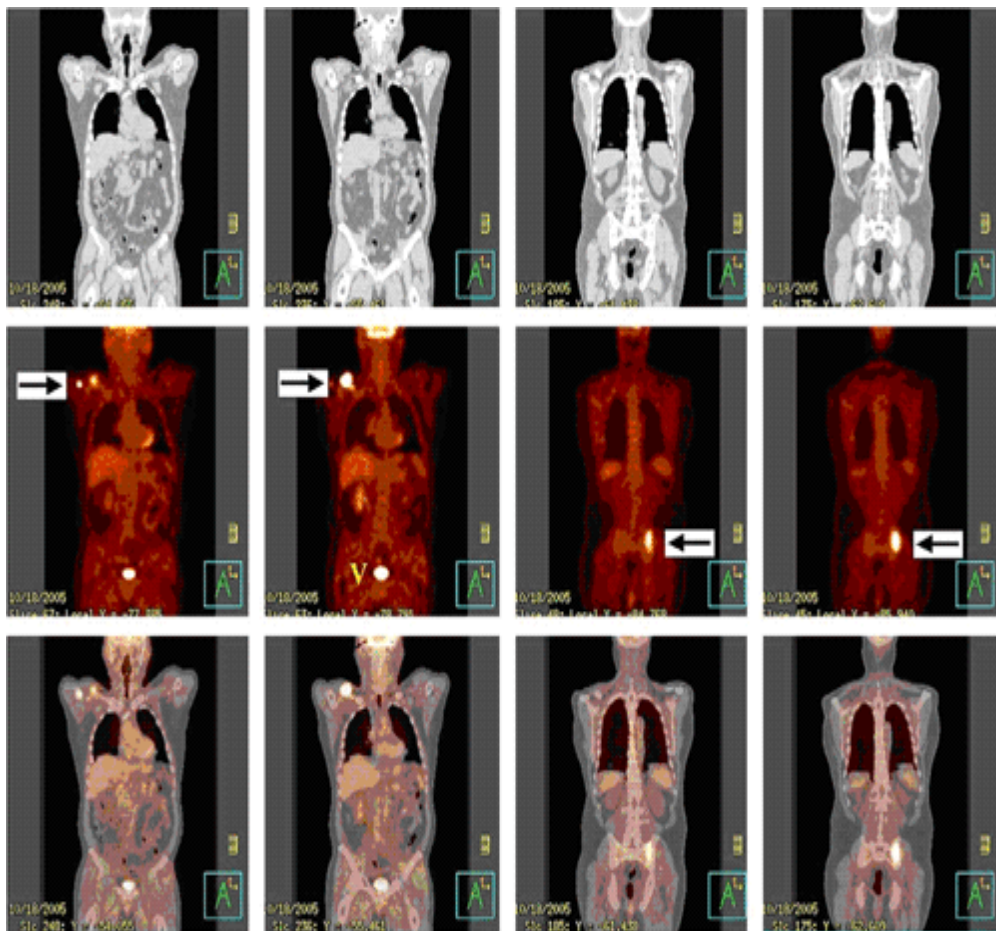
#### 4. Imagerie par TEP

L'imagerie par TEP dans le myélome n'est pas un standard. Néanmoins, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que cette technique va prendre une importance considérable dans les années à venir. Plusieurs groupes ont, en effet, montré que la TEP pourrait être supérieure en sensibilité par rapport à l'IRM [135]. Un groupe italien a montré que le nombre de lésions mises en évidence au moment du diagnostic est un facteur pronostique important. La TEP permet aussi une évaluation de la réponse thérapeutique. Le même groupe italien a montré que la négativité du signal en TEP permettait de prédire une survie sans progression et une survie globale meilleure pour les patients qui étaient en excellente réponse. La TEP pourrait aussi mesurer de manière beaucoup plus fine la qualité de la réponse. En effet, chez les malades en rémission complète biochimique, le TEP-scan permet de discriminer une double population des patients : les malades qui restent positifs en TEP malgré un

bilan biochimique négatif, ont un devenir clinique moins bon que ceux ayant à la fois une biochimie et une TEP négatives en fin de traitement.

## 5. La scintigraphie

Elle n'a peu d'intérêt, sachant qu'une hyperfixation traduit l'activité osteoblastique et que les lésions osseuses du myélome ont une activité osteoclastique. Elle donne ainsi lieu à de nombreux faux négatif (56%).



**Figure 28:** TEP-18F-FDG dans le bilan d'extension d'un myélome.

Coupes frontales (de haut en bas : images TDM, images TEP, images de fusion TEP+TDM). Visualisation des lésions de la clavicule et de l'acromion droits connus (flèche). Découverte d'une lésion sacro-iliaque gauche méconnue (flèche). [210].

## **D. Les critères diagnostiques :**

Le diagnostic positif de MM repose sur un faisceau d'arguments des critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Les critères diagnostiques édités par le SWOG (south-westoncology group) en 1977, ont été actualisés en 2003, 2010 puis en 2014, par le IMWG «International Myeloma Working Group» [95, 96, 97,98].

### **1. Critères de myélome du groupe swog 1**

#### **Critères majeurs**

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

#### **Critères mineurs**

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

Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + un critère mineur, ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.

- I + b, I + d (I + a non suffisant)
- II + b, II + c, II + d
- III + a, III + c, III + d
- a + b + c, a + b + d

## **2. Critères diagnostiques de MM selon IMWG 2003 [96].**

- Présence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire et/ou d'un rapport de chaînes légères libres du sérum (CLL) anormal.
- Et plasmocytose clonale dans la moelle osseuse et/ou une lésion plasmocytaire extra osseuse documentée
- Associé à un ou plusieurs des critères suivants, qui témoignent d'une atteinte organique ou tissulaire imputable au myélome :
  - Hypercalcémie  $\geq 11,5$  mg/dl (ou 2,65 mmol/l),
  - insuffisance rénale Créat sérique  $>177$   $\mu\text{mol/L}$  ( $>2$ mg/dL)
  - Anémie avec Hémoglobine  $\leq 10$  g/dl ou  $\geq 2$  g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale,
  - Lésions lytiques osseuses ou ostéopénie,
  - Hyperviscosité,
  - Infections récidivantes.

## **3. Les nouveaux Critères Diagnostiques 2014 [207]**

La révision principale était d'ajouter 3 bio-marqueurs très spécifiques (Plasmocytose  $\geq 60\%$ , Ratio des CLL  $\geq 100$ ,  $> 1$  lésions focales sur IRM) à une (ou plusieurs) atteinte(s) organique(s) couramment désignées sous l'acronyme « CRAB », ce qui a permis une simplification et beaucoup plus de clarté dans ce domaine [ 207].

Ainsi le diagnostic actuel de MM repose sur la présence :

Plasmocytes médullaires monoclonaux  $\geq 10\%$  ou plasmocytome osseux ou extra-médullaire confirmé par biopsie et au moins un des critères suivants caractéristiques du MM à savoir :

- signe de lésions sur organes cibles pouvant être attribué à une prolifération plasmocytaire sous jacente parmi (CRAB) :
  - Hypercalcémie: Ca sérique  $>0,25$  mmol/L ( $>1$  mg/dL) au dessus de la

LSN ou  $>2,75$  mmol/L ( $>11$  mg/dL)

- Insuffisance rénale avec une Clairance de la Créatinine  $<40$  mL/min ou Créatinine sérique  $>177$   $\mu$ mol/L ( $>2$ mg/dL)
- Anémie: Hb  $>20$  g/L sous la LIN ou valeur Hb  $<100$  g/L
- Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique à la radio du Squelette, CT ou TEP-CT
- Et/ou Présence de l'un des marqueurs suivants :
  - % de plasmocytaires médullaires clonaux  $\geq 60\%$
  - Ratio Ch libre  $\geq 100$
  - 1 lésion focale à l'IRM (au moins 5 mm)

## **IV. Les formes cliniques :**

### **A. Plasmocytome solitaire :**

Ils constituent des tumeurs rares, représentant moins de 10 % des hémopathies plasmocytaires. On distingue classiquement les plasmocytomes solitaires osseux et extraosseux. Les plasmocytomes osseux sont observés dans deux tiers des cas chez des hommes, à un âge médian d'environ 55 ans, soit de 10 ans inférieur à la médiane d'âge de survenue du MM. Ces plasmocytomes peuvent rester isolée ou évoluer dans 50 % des cas vers le myélome multiple. Leurs critères diagnostiques ont évolué au fil du temps et sont maintenant plus stricts. C'est une lésion ostéolytique dont la biopsie révèle la nature plasmocytaire, sans autre lésion radiologique (radiographies du squelette y compris les os longs et IRM pelvi-rachidienne (ou corps entier si possible) normales et éventuellement TEP scanner confirmant la lésion unique) avec ponction sternale (et BOM) normale ou contenant moins de 5 % de plasmocytes non dystrophiques.

Les patients n'ont pas d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisances rénales attribuables à l'affection hématologique. Une protéine monoclonale est présente dans le sérum ou les urines chez 24 à 72 % des patients, à un taux habituellement plus faible que dans le MM. Avec ces critères, cette forme clinique tend aujourd'hui à devenir de plus en plus rare. Pour la majorité des patients, le traitement ne consiste qu'en une radiothérapie localisée à la dose d'environ 45 Gy (40 Gy pour les lésions vertébrales). Parfois la radiothérapie complète une intervention de chirurgie orthopédique. L'évolution se fait souvent vers un authentique MM avec un temps médian de progression de 2 à 3 ans, mais aussi des MM très tardifs, jusqu'à 15ans après la radiothérapie. Certains patients présentent des plasmocytomes osseux successifs, en différents sites, sans dissémination médullaire. Les plasmocytomes osseux sont souvent considérés comme une forme précoce de MM, mais la

stabilisation de l'immunoglobuline monoclonale à un taux faible après radiothérapie évoque le retour à un état de MGUS. La médiane de survie est d'environ 10 ans, et 10 à 20% des patients décèdent d'une cause sans rapport avec l'hémopathie. Les plasmocytomes solitaires extraosseux sont des tumeurs souvent développées au niveau des voies respiratoires supérieures (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du tractus digestif. Leur traitement repose également sur la radiothérapie localisée, souvent curative. Leur pronostic est meilleur que celui des plasmocytomes osseux solitaires, avec une moindre tendance à la dissémination.

## **B. Syndrome POEMS**

Il s'agit d'un acronyme correspondant à l'association de :

- Une Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice
- Une Organomégalie (hépatosplénomégalie)
- Une Endocrinopathie (diabète, insuffisance surrénalienne)
- Une gammopathie monoclonale : pouvant correspondre à un MGUS, un plasmocytome ou un myélome multiple
- Une atteinte cutanée (Skin disease) : dépilation, hyperpigmentation, oedemes importants, parfois tableau d'anasarque.

Il survient surtout chez l'homme vers 50 ans. Le plus souvent, s'y associe une lésion osseuse unique ou multiple condensante sous forme de plasmocytomes, avec neuropathie, pour lesquels une irradiation localisée peut permettre la disparition de la neuropathie.

### **C. Leucémie à plasmocytes :**

La leucémie à plasmocytes réalise un tableau clinique et hématologique gravissime, pouvant être la forme d'évolution terminale d'un MM (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir de novo (leucémie à plasmocytes primitive). Cette dernière entité représente environ 4 % des MM, et sa présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë avec anémie et thrombopénie sévères, localisations extra-osseuses et fièvre. La plasmocytose sanguine est par définition supérieure à 2 Giga/L (ou 20 % des cellules du sang périphérique) et les cellules malignes ont des caractéristiques phénotypiques et cytogénétiques les distinguant de la forme habituelle du MM.

### **D. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale [206]**

- Le MM à chaînes légères se complique volontiers d'insuffisance rénale, surtout si la protéinurie de Bence Jones est importante.
- Les MM IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type k avec insuffisance rénale, hypercalcémie, amylose et localisations extramédullaires.
- Il existe aussi des MM non excrétants (2 % des cas), biclonaux et d'exceptionnels MM IgM ou IgE.
- Dans certains cas, l'immunoglobuline monoclonale précipite ou forme un gel au froid, correspondant à une cryoglobuline de type I (immunoglobuline monoclonale isolée) ou de type II (immunoglobuline monoclonale et IgG polyclonales).

## **V. Classification pronostique**

### **A. Classification de Durie et Salmon**

La classification historique de Durie et Salmon a été publiée en 1975 [177]. Elle permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM et repose sur des critères cliniques et biologiques simples tel que le pourcentage d'infiltration médullaire par les plasmocytes, la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou des chaînes légères de l'immunoglobuline urinaire, le taux d'hémoglobine, la calcémie, l'atteinte rénale du patient et enfin le nombre de lésions osseuses ostéolytiques traditionnellement défini par la radiographie du squelette. Cette classification très utilisée souffre cependant de certains inconvénients:

- Appréciation de la masse tumorale essentiellement sur le taux de gammopathie monoclonale,
- Difficultés d'interprétation des lésions osseuses,
- Absence de prise en compte de la cinétique de la prolifération.

Les patients sont classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et de la fonction rénale qui définit des sous groupes (Tableau).

**Tableau 43 : Classification de Durie et Salmon**

Stade	Les critères	Masse tumorale ( $\times 10^{12}/m^2$ )
I	Tous ces critères sont présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &gt; 10g/dl</li> <li>• Calcémie normale <math>\leq</math> 120 mg/l</li> <li>• Os normal ou plasmocytome isolé</li> <li>• Taux d'Ig monoclonale faible : IgG &lt; 50 g/L, IgA &lt;30 g/L, Ig monoclonale urinaire &lt; 4 g/24 h</li> </ul>	<0.6  <b>(faible)</b>
II	Aucun des critères du stade III  ni du stade I	0.6_1.2  <b>(intermédiaire)</b>
III	L'un au moins des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémoglobine &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Calcémie &gt; 120 mg/l</li> <li>• Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques)</li> <li>• Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG &gt; 70 g/l, IgA &gt;50 g/l, Ig monoclonale urinaire <math>\geq</math> 12 g/24 h</li> </ul>	>1.2  <b>(élevé)</b>
Sous-classification :		
A – Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/L).		
B – Fonction rénale anormale (créatininémie $\geq$ 20 mg/L).		

Selon la classification de Durie et Salmon, 80% de nos patients sont diagnostiqués au stade III, contre 12% et 8%, respectivement, pour les stades II et I.

Nous avons constaté que la majorité de nos malades sont diagnostiqués à un stade avancé, ce qui est en concordance avec les données des séries magnrébines..

**Tableau 44:** Comparaison des stades de Salmon et Durie entre les différentes séries

Les auteurs	Classification de Durie et Salmon		
	Stade I	Stade II	Stade III
Bouataille[91]	5.4%	15.6%	79%
Benyaich I [103]	5.1%	16.4%	78.5%
Notre série n=50	8%	12%	80%

## **B. Classification de Durie et Salmon PLUS :**

Une mise à jour de cette classification a été proposée en 2005 par l'INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION. Elle se nomme SALMON et DURIE PLUS. En plus des critères classiques, cette classification propose d'utiliser les techniques d'imagerie moderne telles que le scanner, la TEP/CT au 18FDG ou l'IRM de la colonne vertébrale pour apprécier les lésions osseuses.

Cette classification permet d'associer :

- Les deux types de lésions de myélome en IRM : les lésions focales et l'infiltration diffuse.
- En cas de discordance entre les deux composantes, le stade le plus élevé est retenu.

**Tableau 45 : Classification DURIE et SALMON PLUS [178]**

Salmon et Durie Plus IRM / PET	
Stade	Nombre de lésions
IB	I 0-4, infiltration diffuse légère
II	II 5-20, infiltration diffuse modérée
III	III >20, infiltration diffuse sévère

### C. International Staging System ISS

Un nouvel indice pronostique international a été établi en 2005. Il s'agit de l'ISS (International Staging System), basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la  $\beta$ 2-microglobuline sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades [164]. Cette nouvelle classification a été validée et son utilisation est aujourd'hui recommandée pour l'évaluation du pronostic dans le MM, selon les critères de consensus internationaux. Néanmoins, plusieurs inconvénients limitent son utilisation. En effet, l'ISS n'intègre pas la cytogénétique et n'a pas été validé dans le contexte des nouvelles thérapeutiques. Notons aussi que le stade ISS III est un groupe hétérogène de patients qui n'ont en commun que l'élévation de la  $\beta$ 2-microglobuline sérique, ce qui peut être lié une masse tumorale importante comme à une insuffisance rénale.

**Tableau.46 :** Définition des stades de l'International Staging System (ISS) et impact sur la survie [164].

STADE	Définition	Survie médiane
I	$\beta_2m < 3,5 \text{ mg/L}$ et albumine $\geq 35 \text{ g/L}$	62
II	Ni stade I, ni stade III	44
III	$\beta_2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29

Dans 28% des cas, les patients sont classés au stade ISS I contre 33 % au stade ISS II et 39% au stade ISS III [151].

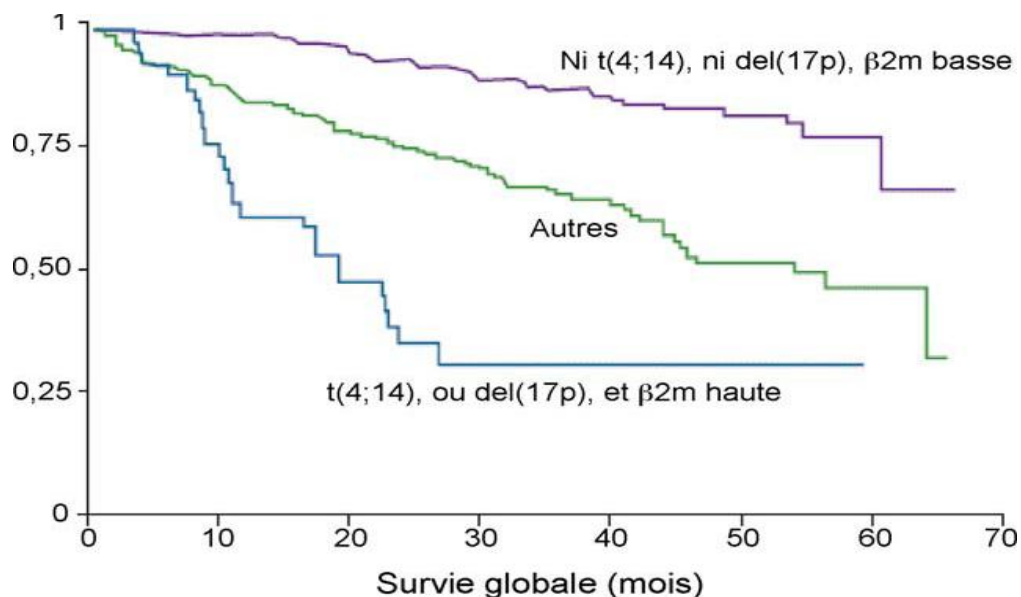
Au cours de notre étude, 40% des patients ont un ISS à III alors que 28% ont un ISS à II.

## D. International Staging System révisé ISS

### ▪ Revised International Staging System (RISS) [179].

Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt d'associer au taux sérique de la  $\beta_2m$  les anomalies chromosomiques pour améliorer l'évaluation pronostique des patients atteints de myélome [179]. Les patients présentant une  $del(17p)$  ou une  $t(4;14)$ , associée à un taux sérique de  $\beta_2m$  élevée ( $> 4 \text{ mg/L}$ ) et un taux élevé de LDH ont une survie médiane plus courte que les autres.

Les anomalies chromosomiques qui ont montré un impact pronostique défavorable sur la survie sans événements (SSE) et la survie globale (SG) au cours du myélome sont la délétion (17p) (si présente dans plus de 60 % des plasmocytes), la translocation  $t(4;14)$  et de façon plus discutée la translocation  $t(14;16)$ . Selon les recommandations de 2009 de l'IMWG, c'est au minimum sur ces trois anomalies que doit porter l'analyse cytogénétique du myélome réalisée en FISH au moment du diagnostic initial. [179].



**Figure 29** : Survie des patients âgés de moins de 65 ans en fonction de la présence d'une  $del(17p)$  ou d'une  $t(4;14)$  et du taux de  $\beta_2m$ . [179].

Ces résultats ont conduit à la définition d'un nouveau score pronostic : **Revised**

### **International Staging System (RISS) (Tableau 47)**

**Tableau 47 :** En 2015 la nouvelle classification d'ISS (Revised International Staging System (RISS)) [179].

STADE	Définition	La fréquence	Survie médiane
I	$\beta_2m < 3,5$ mg/L et albumine $\geq 35$ g/L absence d'anomalies cytogénétiques LDH : normal	28	82
II	Ni stade I, ni stade III	62	62
III	$\beta_2m \geq 5,5$ mg/L les anomalies cytogénétiques présentes taux de LDH élevé	10	40

## **VI. Traitement**

### **A. Objectifs de traitement**

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

- Améliorer la survie globale (du taux de rémission complète et rémission partielle).
- Améliorer le confort de vie (morbidity osseuse).
- Eviter les complications infectieuses (vaccination, prophylaxie anti-infectieuse).

Deux différentes stratégies thérapeutiques s'offrent aux patients:

- s'agit-il d'un patient éligible pour une chimiothérapie intensive (HDT) et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (ASCT)
- ou s'agit-il d'un patient non éligible pour une thérapie intensive.

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

## **B. Réponse au traitement [181, 182,183]**

Les critères de réponse au traitement ont été uniformisés dès 2006 et permettent de distinguer une sCR (stringent Complete Remission), une CR (Complete Remission), une VGPR (Very Good Partial Remission) ou PR (Partial Remission). La qualité de la réponse au traitement est un facteur clef ayant démontré un impact pronostique sur la survie sans maladie et la survie globale.

L'évaluation de la réponse au traitement du myélome (Tableau 48) repose essentiellement sur le suivi du composant monoclonal (électrophorèse et immunofixation). Chez les patients ayant un composant monoclonal mesurable à la fois dans le sang et les urines, il est nécessaire d'évaluer la réponse à la fois sur les protéines sériques et sur les protéines urinaires. Le dosage des chaînes légères libres sériques est réservé aux patients dont la maladie n'est pas mesurable sur l'un des deux critères suivants :

- immunoglobuline monoclonale sérique supérieure ou égale à 5 g/L pour les isotypes IgG et IgA ou
- protéine monoclonale urinaire supérieure ou égale à 200 mg/L par 24 heures.
- Pour qu'il soit applicable, il faut également que la valeur basale du taux des sFLC (mesurée au moment du diagnostic initial) soit au moins de 100 mg/L.
- L'examen de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est indiqué que dans deux situations pour caractériser la réponse :
- chez les patients dont l'évaluation immuno-chimique montre une négativité de l'immunofixation dans le sang et les urines, et
- chez ceux dont la maladie n'est mesurable ni par les dosages sériques et urinaires de la protéine monoclonale, ni par le dosage des CLL sériques.

**Tableau 48:** Critères de réponse thérapeutique (IMWG).

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
<b>RC stringente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC +</li> <li>- rapport <math>\kappa/\lambda</math> normal et</li> <li>- absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie</li> </ul>
<b>RC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunofixation sérique et urinaire négative</li> <li>- Plasmocytose médullaire <math>\leq 5\%</math></li> <li>- Disparition des plasmocytomes</li> </ul>
<b>TBRP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgM non détectée à l'électrophorèse ou</li> <li>- Diminution <math>\geq 90\%</math> de l'Ig sérique et PBJ <math>&lt; 100\text{mg}/24\text{ h}</math></li> </ul>
<b>RP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de l'IgM sérique <math>\geq 50\%</math> et diminution de la PBJ <math>\geq 50\%</math> ou <math>&lt; 200\text{mg}/24\text{h}</math></li> <li>- Si Ig non mesurable : baisse d'au moins 50% de la différence entre la CL atteinte et celle non atteinte</li> <li>- Si chaînes légères libres non mesurables : diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire (si valeur initiale <math>\geq 30\%</math>)</li> <li>- Diminution d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes initialement présents</li> </ul>
<b>Maladie stable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de critère de RC, TBRP, RP ou progression</li> </ul>
<b>Maladie progressive (calcul DDP et SSP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation d'au moins 25% par rapport au taux initial pour: Ig monoclonale (augmentation d'au moins 5g/l) PBJ (augmentation d'au moins 200mg/24h) Différence entre la chaîne légère atteinte et non atteinte</li> <li>- Plasmocytose médullaire (au moins 10%)</li> <li>- Apparition d'une hypercalcémie (<math>&gt;115\text{mg/l}</math> ou <math>2,65\text{mmol/l}</math>)</li> <li>- Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes</li> </ul>

## **C. Moyens thérapeutiques**

### **1. Chimiothérapie Classique** [184].

A partir de la fin des années 1960, l'utilisation des premiers alkylants, et notamment du melphalan (alkéran), a permis d'observer des réponses, ne dépassant pas 18 mois. Un 1er progrès a été atteint avec l'association, proposée par Robert Alexanian, du melphalan et de la prédnisone à doses plus fortes, suivant le protocole :

- melphalan ; 9 mg /m par jour de j1 a j4 per os et
- prédnisone : 60mg/m par jour 2mg / kg par jour de j1 a j4 .
- cycle espacés de 6 semaines jusqu'à obtention d'un plateau ou pour 12 cycles.

Le cyclophosphamide, un autre agent alkylant, a montré son efficacité dans le traitement des MM réfractaires résistant à MP [185]. Associé à la thalidomide et à la Dex, son efficacité est équivalente par voie veineuse ou orale mais avec une toxicité hématologique importante (plus fréquente après la voie veineuse [186,187]).

La Bendamustine (LEVACT) Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant de la thalidomide ou du bortezomib

### **2. Dexaméthasone (Dex)**

L'utilisation de la Dex à fortes doses est logique en raison de la réduction rapide de concentration des CL qu'elle entraîne, par son action pro-apoptotique sur les plasmocytes et par ses effets d'hyper-catabolisme protéique. De plus, elle a une action anti-inflammatoire sur les lésions tubulo-interstitielles de la NCM. Cela permet

d'espérer une réponse rénale relativement rapide, dans des délais inférieurs à deux mois [188]. La Dex est habituellement prescrite à la dose de 40 mg/j de j1 à j4 une, deux ou trois fois par cycle. Ce traitement expose à des risques, notamment infectieux, qui sont particulièrement importants dans le contexte d'IR [189].

### 3. Immunomodulateurs (imid)

#### a. Thalidomide

La thalidomide, première molécule de cette classe, était initialement utilisée comme sédatif et comme traitement des nausées matinales de la grossesse, et est restée tristement célèbre à cause de ses effets tératogènes.

La thalidomide agit par multiples mécanismes :

- Inhibition du TNF- $\alpha$ ,
- Effet antiangiogénique,
- Suppression des lésions liées aux radicaux libres,
- Effet immunomodulateur sur l'immunité cellulaire,
- Interaction avec l'expression des molécules d'adhésion,
- Inhibition de la voie de NF -Kappa -B.

Il est administré per os. La dose maximale initialement préconisée de 400 mg / j est aujourd'hui réduite à 200 mg / j, mais on a pu mettre en évidence une efficacité à 100, voire 50 mg /j

Ces principales effets secondaires sont :

- Risques thrombo-emboliques..
- Neuropathie périphérique
- Neutropénie, Thrombocytopénie

**b. Lénalidomide** (Revlimid®) [190],

Comme pour la première molécule de la série (le thalidomide) son mécanisme d'action est complexe : induction d'une apoptose, interaction avec la chimiothérapie médiée par les cytokines, effet antiangiogénique, majoration de la cytotoxicité de la dexaméthasone, stimulation de l'immunité T et NK .....

Sa posologie est de 25mg/j, pendant trois semaines, suivi d'une semaine de repos. Sa prescription reste du domaine de la prescription hospitalière et sa délivrance en rétrocession par les pharmacies hospitalières. Associé à la dexaméthasone, les taux de réponse en rechute sont de 59% [190].

Son profil de toxicité est un peu différent de celui de la thalidomide :

- Hématologique principalement (thrombopénie, neutropénie) et
- Thromboses veineuses
- Pas d'effets secondaires neurologiques.

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

**c. le pomalidomide**

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

Le pomalidomide reste efficace dans les cellules résistantes à la thalidomide et au lénalidomide [190], ce qui montre que les mécanismes d'action connus à ce jour du pomalidomide sont certainement différents dans le contexte de la résistance au lénalidomide. Des études sont en cours pour clarifier ces mécanismes d'action.

La dose habituelle est a dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours .Les effets indésirables hématologiques, et notamment la myélo-suppression, sont les principaux effets indésirables attendus avec le pomalidomide. La neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquent : des neutropénies de grade 3-4 ont été décrites chez prèsde 65 % des patients, principalement lors des premiers cycles de traitement et habituellement courtes. [208]. La neutropénie fébrile est relativement rare, décrite chez moins de10 % des patients. Une anémie de grade 3-4 survient chez près de26 % des patients et une thrombopénie de grade 3-4 chez 32 % despatients.

#### **4. Inhibiteurs du protéasome**

Les inhibiteus de protéasomes conduisent à :

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

##### **a. Le bortezomib (velcade)**

Son action est potentialisée par la dexaméthasone, l'Adriamycine® et l'Alkéran®. Il s'administre par voie intraveineuse ou sous cutanée à la dose standard de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, une à deux fois par semaine. Le taux de réponse en rechute est de 43% en monothérapie pour atteindre 50 à 70% en association avec la dexaméthasone [168]. Ses principaux effets secondaires sont hématologiques, neurologiques et des troubles digestifs (nausées, diarrhée)].

**b. Le carfilzomib ( Kyprolis®)**

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

**5. Les anticorps utilisés dans le traitement du myélome [203],****a. daratumumab**

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

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

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

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

**b. lorvotuzumab mertansine**

Est un anticorps humanisé monoclonal anti-CD56, qui affiche une activité anti-tumorale dans des études précliniques de modèle de myélome multiple. Le CD 56, étant associé au caractère malin du plasmocyte, peut aussi être envisagé dans la prise en charge. D'après Berdeja JG, ce CD56 est exprimé dans 78 % des cas de myélome. Sa toxicité semble limiter les doses et l'effet indésirable principal observé était la neuropathie périphérique. L'évaluation continue des niveaux et des schémas posologiques optimaux sera important pour mieux définir l'utilité de ce traitement prometteur .

**c. L'elotuzumab**

Est un anticorps monoclonal qui cible CS1 (aussi connu sous le nom de CRACC, CD319 et SLAMF7), une glycoprotéine de surface cellulaire exprimée sur les cellules du MM. Dans les modèles précliniques, l'elotuzumab exerce son efficacité via les cellules NK et la médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Le CS1 est exprimée à la surface des cellules du myélome mais également à des niveaux inférieurs sur les cellules NK où elle agit comme un récepteur d'activation. D'après l'équipe de Collins, l'elotuzumab semble induire l'activation des cellules NK CS1+ favorisant la cytotoxicité contre les cellules CS1+ du MM mais non contre les cellules NK autologue CS1+ (Collins et al. 2013). L'elotuzumab en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone obtient des résultats intéressants dans des études de phase III dans le cadre de rechute ou de maladie réfractaire.

**6. L'intensification thérapeutique :**

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection intra veineuse de melphalan à hautes doses (200mg/m<sup>2</sup>) suivie de l'autogreffe [40]. Cependant, les réponses obtenues après une intensification (90 % de réponses dont 40 à 50 % de RC + TBRP) restent de durée limitée (24 à 30mois) [7,34]. Les stratégies de double

intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification [41]. Les tentatives d'optimisation du conditionnement à la greffe associant le melphalan hautes doses et une irradiation hémicorporelle totale ou un autre antimétoprolique ont le plus souvent majoré les toxicités [40].

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

- L'injection du Melphalan haute dose (200mg/m<sup>2</sup>) en 30 min sous couvert d'antiémétiques et d'une bonne hydratation. La dose est réduite à 140mg/m<sup>2</sup> en cas d'insuffisance rénale.
- La réinjection de CSP (La collecte de CSP, sera effectuée après les 3 cycles d'induction ; elle sera effectuée sous Endoxan 3 g/m<sup>2</sup> et GCSF 5 µg/kg/j. Un nombre de CD 34  $\geq$  à 5 X 10<sup>6</sup>/Kg avant congélation devra être obtenu sur l'ensemble des collectes) 24 à 48 après l'administration du Melphalan.
- Les mesures d'isolement et la surveillance de l'aplasie avec support transfusionnel, et des facteurs de croissance.

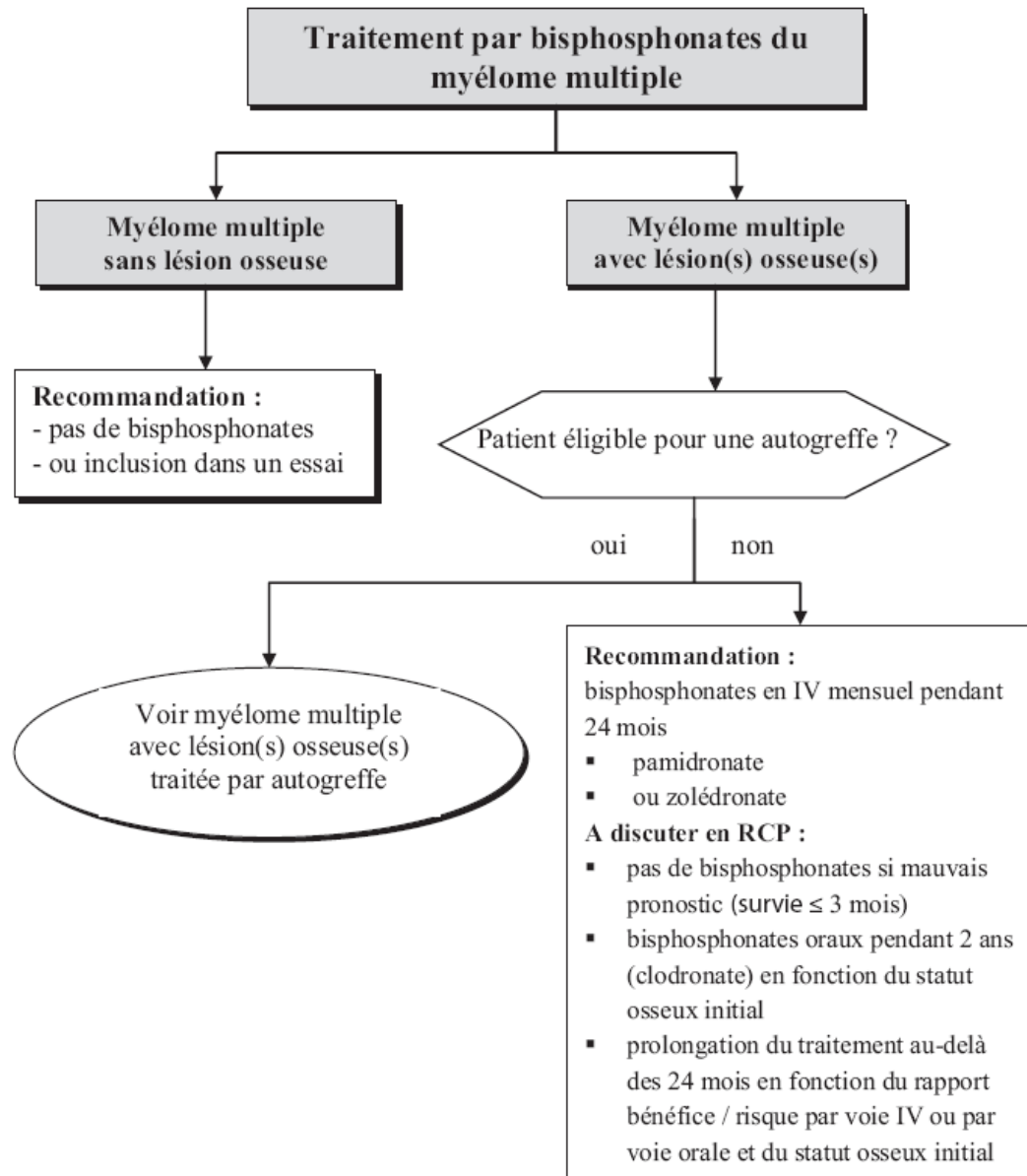
**7. Traitement symptomatique (toujours d'indication)**

A coté du traitement proprement dit du MM, toute une série de symptômes peuvent être combattus avec plus ou moins d'efficacité, même si la maladie est évolutive.

**a. Traitement de la maladie osseuse**

**i. Les biphosphonates :**

Les bisphosphonates (BP) sont indiqués en cancérologie pour le traitement des lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélomemultiple car ils réduisent le nombre d'événements osseux (hypercalcémie, douleurs, fractures pathologiques, compression médullaire, chirurgie osseuse, radiothérapie à visée antalgique ou décompressive) et retardent leur apparition.



**Figure29.** indications et durée de traitement des biphosphonates dans le myélome

[209]

#### Autres :

Le traitement antalgique repose sur l'usage des divers paliers d'antalgique, mais en n'hésitant pas à se servir précocement et largement des morphiniques,.

On peut avoir aussi recours à la radiothérapie, en se limitant à quelques flashes à visée antalgique, délivrant de l'ordre de 12 Gy sur un territoire très localisé.

Un geste orthopédique peut être indiqué, évidemment en cas de fracture d'un os

longue, mais même en cas de tassement.

La cimentoplastie ou son dérivé amélioré, la spondyloplastie expansive ou (kyphoplastie) , qui consiste à l' injection du ciment dans un corps vertébral lésé par la tumeur, a une bonne efficacité antalgique immédiate .

#### **b. Traitement de l'hypercalcémie**

- Hyperhydratation + monitoring hydro-électrolytique et de la fonction rénale.
- Diurétique de l'anse après rétablissement hémodynamique
- Biphosphonates IV:
- Corticothérapie : Dexaméthasone surtout
- si réfractaire : calcitonine.
- Ttt de myélome.

#### **c. Traitement de l'anémie [200]**

Le traitement de l'anémie s'est enrichi de l'érythropoïétine recombinante (EPO), administrée par voie sous cutanée, qui a beaucoup contribué à améliorer le confort des malades en évitant d'avoir recours aux transfusions itératives, celles-ci restant utiles, notamment au début de la maladie , en cas d' anémie intense et mal tolérée. Plusieurs molécules sont disponibles;

- darbépoétine 6.25micrograms/kg toutes les 3 semaines),
- l'époétine alfa 40.000 UI une fois par semaine ou l'époétine bêta (30.000 UI une fois par semaine)

L'EPO est évidemment indiquée en cas d'insuffisance rénale associée au myélome. Le traitement doit être débuté après chimiothérapie (pour évaluer la réponse)

**d. Traitement de l'insuffisance rénale [201]**

L'objectif de traitement est de réduire rapidement et durablement la précipitation tubulaire des CLL. Pour atteindre cet objectif, il est impératif de corriger les facteurs locaux favorisant la précipitation des CLL urinaires et de stopper la production de CLL, voire si possible d'épurer les CLL préformées.

**i. Limiter la précipitation des CLL dans les tubes distaux :**

Il s'agit de mesures simples qui doivent impérativement être débutées le plus rapidement possible :

- Hydratation saline par voie veineuse.
- Alcalinisation des urines par apport de bicarbonates intraveineux ou par voie orale (eau de Vichy)
- Correction d'une hypercalcémie (bisphosphonates).
- limiter tous les médicaments diminuant le débit de filtration glomérulaire (AINS, IEC/ARA2) ainsi que les produits néphrotoxiques (injection d'iode) ;
- Le furosémide doit être évité (il semble faciliter la précipitation des CLL in vitro).

**ii. Épurer les CLL circulantes préformées.**

Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extra rénale pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie. Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais des études randomisées n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la récupération rénale. Les membranes de dialyse habituelles ne permettent pas une épuration suffisante des CLL. Une nouvelle génération de membrane de dialyse dite « protein-leaking » avec de larges pores a été développée.

### iii. Stopper la production des CLL par une chimiothérapie

Sans chimiothérapie efficace, l'épuration extrarénale est insuffisante. La chimiothérapie doit être rapidement efficace et bien tolérée malgré l'insuffisance rénale. Dans l'idéal, le métabolisme de la molécule utilisée ne doit pas être modifié par l'insuffisance rénale, évitant ainsi des adaptations complexes des doses et les risques de surdosage.

#### a. Traitement du syndrome d'hyperviscosité

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

#### b. Prophylaxie thromboembolique :

- Pas de facteur de risque : aspirine 100 mg
- Présence de facteurs de risques : HBPM.

Les principaux facteurs de risques sont résumés dans le tableau 49

<b>Individual/ Myeloma risk factors</b>	
<b>Personal or family history of VTE</b>	If no risk factors (RF) or only 1 RF consider aspirin  If 2 or more RF present consider either:  LMWH (high risk prophylactic dose eg. enoxaparin 40mg od) or Warfarin (target INR 2.5)
<b>Obesity (BMI ≥ 30)</b>	
<b>Co-morbidities: cardiac, diabetes, renal impairment, chronic inflammatory disease</b>	
<b>Immobility (acute or chronic)</b>	
<b>Thrombophilias, myeloproliferative disorders, haemoglobinopathies</b>	
<b>Recent surgery (within 6 weeks): neuro-, trauma, orthopaedic, general, other</b>	
<b>Medications: erythropoiesis stimulating agents, HRT, tamoxifen/stilboestrol</b>	
<b>New diagnosis Myeloma</b>	
<b>Hyperviscosity</b>	
<b>Myeloma Therapy</b>	
<b>Doxorubicin</b>	LMWH (high risk prophylactic dose eg. enoxaparin 40mg od) or Warfarin (target INR 2.5)
<b>High-dose steroid (≥ 480mg/month dexamethasone or equivalent)</b>	
<b>Combination chemotherapy</b>	

### **c. Prophylaxie infectieuse**

La vaccination contre la grippe, Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae est recommandé mais l'efficacité n'est pas garantie.

Les infections bactériennes graves récurrentes associées à une hypogammaglobulinémie est une indication pour la perfusion d'immunoglobuline polyvalente

L'aciclovir en prophylactique est indiqué en cas de:

- traitement par bortezomib,
- après ASCT
- Infections herpétiques récurrentes

L'antibioprophylaxie:

- peuvent avoir un rôle dans la réduction des taux d'infection
- augmentation potentiel de l'infection à Clostridium difficile et la résistance aux antibiotiques
- Leur utilisation de routine n'est pas recommandée

## **D. Indications :**

### **1. Traitement du myélome du sujet jeune ( $\leq 65$ ans) éligible à la greffe**

Le traitement du patient jeune (<65 ans) répond à une logique qui vise à obtenir la meilleure réponse possible après un court traitement «d'induction» pour pouvoir ensuite procéder à un traitement intensif «de consolidation» afin de prolonger le plus longtemps possible la survie sans progression. En effet, il a été démontré, chez le sujet jeune autogreffé, une meilleure évolution globale chez les patients en rémission complète. Il est intéressant de noter que cette approche s'accompagne d'une survie globale à 5 ans bien plus élevée (52%) lorsqu'elle est comparée aux traitements «conventionnels» utilisés dans le début des années 90 (12%)]. Actuellement, l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques resserre cette

différence de survie entre l'alternative «intensive» versus celle n'incluant pas d'autogreffe.

### a. Phase d'induction

Les recommandations concernant les thérapies initiales pour les candidats à une autogreffe sont l'association pour 3 à 4 cycles de :

- bortezomib/Dexaméthasone (VD) en plus d'une 3<sup>ème</sup> drogue :
- VD + la thalidomide (VTD) [193],
- VD + de la lenalidomide (VRD)],
- VD + ou encore du cyclophosphamide (VCD)

Il n'y a pas eu d'essai comparatif formel de ces schémas à ce jour. Une méta-analyse récente basée sur l'ensemble des essais de phase III de première ligne dans le myélome éligible à l'intensification a cependant montré que les bras comprenant du bortézomib dans un schéma à trois agents thérapeutiques étaient supérieurs à tous les autres bras [196].

### b. Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection IV de Melphalan haute dose (200mg/m<sup>2</sup>) suivie de l'injection des CSP autologues [202].

Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification. La deuxième autogreffe peut être envisageable dans les 3 mois qui suivent.

### c. Phase de consolidation/entretien [191,197 ; 198].

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de 1<sup>re</sup> ligne des sujets jeunes après autogreffe. L'essai IFM 2008 pilote a proposé une consolidation par deux cycles de VDR et montrait une amélioration des réponses et surtout des taux de réponse complète et de réponse complète « stringentes ». Actuellement, une consolidation par deux cures

de type VTD est recommandée par l'IFM si l'efficacité et la tolérance en induction sont satisfaisantes. Elle sera débutée 2 mois après la greffe. Et comporte 2 cycles de VTD de 35 jours (Thalidomide PO, 100 mg/j, jours 1 à 14 ; Velcade® IV, 1 mg/m<sup>2</sup>/j, jours 1, 8, 15 et 22 ; Dexaméthasone PO, 40 mg/j, jours 1, 8, 15 et 22)

Pour le moment aucun traitement d'entretien n'est recommandé.

## **2. Traitement du myélome du sujet âgé (> 65 ans) non éligible pour une greffe de cellules souches autologues.**

Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe. À ce jour, il existe deux traitements de référence :

- l'association « melphalan–prednisone–thalidomide » (MPT) : 12 cures.
- l'association « melphalan–prednisone–bortezomib » (MPV) : 9 cures

En cas d'insuffisance rénale, de cytogénétique défavorable ou d'antécédents de thrombose veineuse profonde il faut privilégier le protocole VMP.

D'autres options peuvent être envisagées tel le MP ou thalidomide/dexaméthasone ou Revlimid□/dexaméthasone. Des études sont en cours sur l'intérêt d'un traitement de consolidation et/ou d'entretien.

### 3. Traitement à la rechute [191]

#### a. Définition de rechute :

##### Définition de rechute :

#### Rechute clinique

- **Un ou plusieurs de ces critères:**
  - Apparition d'un nouveau plasmocytome dans les tissus mous ou de lésions osseuses à l'imagerie
  - Augmentation de la taille des plasmocytomes existants ou des lésions osseuses > 50% (et d'au moins 1 cm)
  - Hypercalcémie
  - Baisse de l'hémoglobine (telle que définie au diagnostic)
  - Dysfonction rénale (*de novo* ou récurrente)
  - Hyperviscosité nécessitant une intervention thérapeutique

#### Rechute biologique

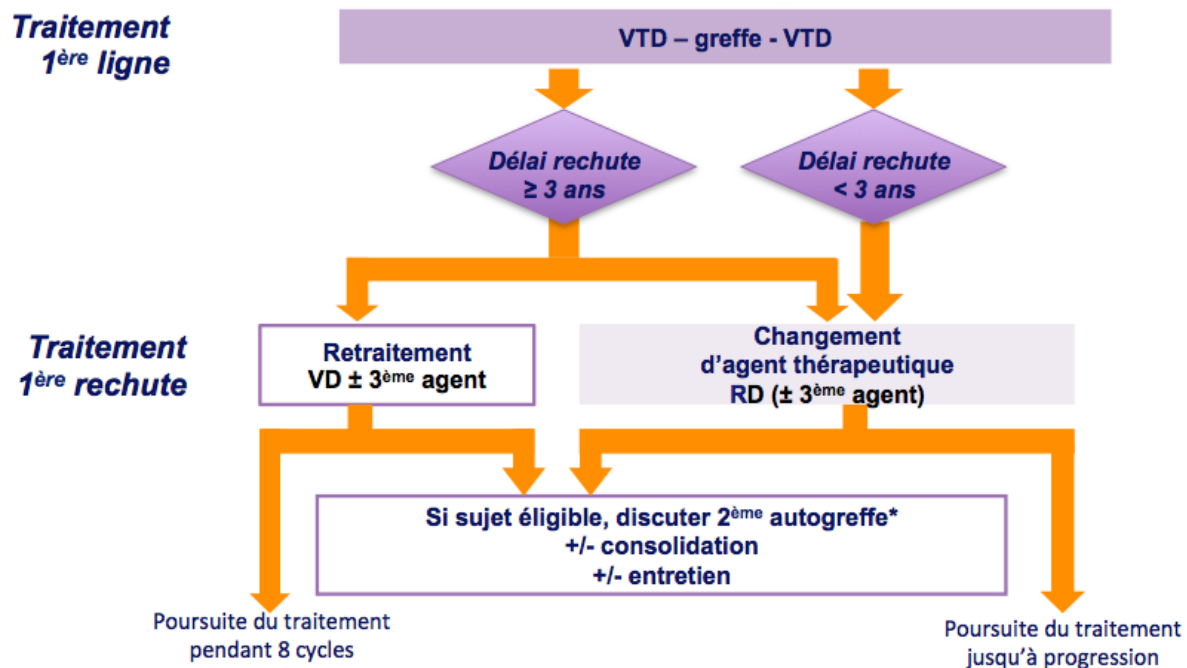
- Un doublement du composant monoclonal lors de deux mesures consécutives dans un intervalle < 2 mois avec pour valeur de référence 0,5 g/dL,  
OU
- Lors de 2 mesures consécutives, de toute augmentation :
  - du taux sérique de protéine monoclonale  $\geq 1$  g/dL, ou
  - d'une augmentation de la protéine monoclonale urinaire  $\geq 500$  mg/24h, ou
  - d'une augmentation des chaînes légères libres  $\geq 20$  mg/dL (et un ratio anormal de chaînes légères libres) ou augmentation de 25%

#### b. Traitement de la rechute :

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

Chez le patient < 65 ans, en rechute après un traitement intensif en 1ère ligne :

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



**Figure 30 :** Algorithme de traitement de 1ère rechute chez les sujets ayant reçu un traitement intensif en 1ère ligne.

Dans le cas où le traitement initial n'inclut pas une induction avec un nouvel agent+ autogreffe + consolidation, le délai peut être réduit à 2 ans.

**Chez les patients > 65 ans:** Après une chimiothérapie à base de MPV, MPT voire plus rarement MP en 1ère ligne :

- le changement d'agent thérapeutique sera privilégié en traitement de 1ère rechute (Rd).
- Un retraitement par bortézomib est une option envisageable après une 1ère ligne par MPV si le délai entre l'instauration d'un traitement de 1ère ligne et la rechute est  $\geq 2$  ans sans neuropathie séquellaires de grade  $\geq 2$ .
- Un retraitement par thalidomide est une option envisageable après une 1ère ligne par MPT dans ces mêmes conditions, mais il est peu réalisé en pratique et donc peu recommandé.

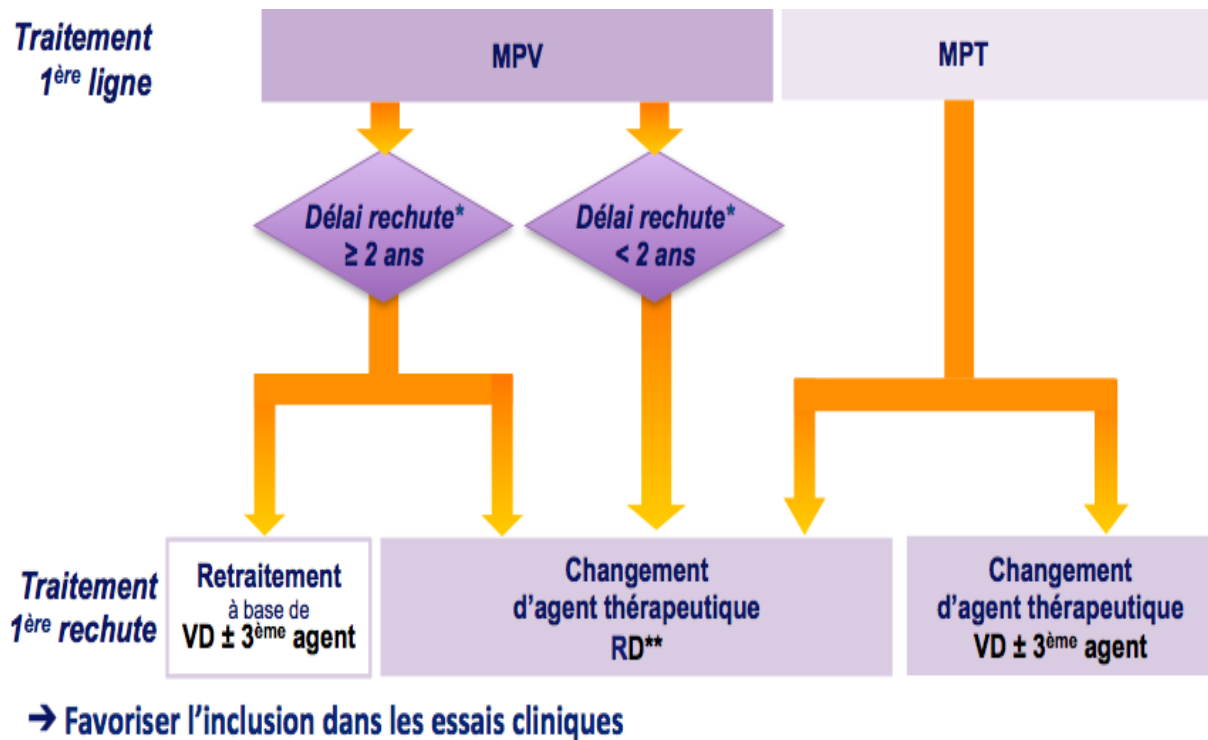


Figure 31 : Algorithme de traitement de 1<sup>ère</sup> rechute chez les sujets ayant reçu une chimiothérapie à base de MP en 1<sup>ère</sup> ligne

Une autre option thérapeutique est l'inclusion dans des protocoles de recherche clinique en cours tels le Protocole Pollux : Rd +/- Daratumumab

# CONCLUSION

Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère).

Les plasmocytes tumoraux stimulent la résorption osseuse responsable de lacunes osseuses avec risque de fracture pathologique et d'hypercalcémie.

Le diagnostic de myélome multiple repose sur la mise en évidence de cette immunoglobuline monoclonale et de la prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse

Le traitement associe une chimiothérapie (à discuter en RCP d'hématologie), les bisphosphonates et la radiothérapie.

# RÉSUMÉS

## RÉSUMÉ

### Introduction

Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère).

### Matériels et méthodes :

Nous avons regroupés dans une étude rétrospective descriptive, basée sur l'analyse de 50 cas de MM traité au sein du service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès sur une période de 9 ans (Janvier 2007 à Décembre 2016). Notre étude a inclus tous les patients répondants aux critères de classification IMWG 2014

### Résultats :

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans, avec un sexe ratio (H/F) de 1,9, Le délai moyen de consultation était de 4 .5 mois.

Les manifestations cliniques étaient dominées par les manifestations osseo-articulaire dans 42 cas , puis les manifestations général chez 24 cas ,les manifestations hématologique 20 cas , puis l' infection 11 cas , et les manifestations neurologiques par 10 cas .

Les bilans biologiques avaient révélé une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez 60% des cas, thrombopénie chez 20 % et leucopénie chez 16% des cas. Le myélogramme est significative dans 96 % des cas . Le pic monoclonal est observé chez 70,% des patients. Pic migre essentiellement dans zone des gammaglobulines (74 %).. L'immunofixation des protides a montré la prédominance des MM à IgG dans la moitié des cas avec prédominance des chaînes légères kappa dans 58% des cas

Des lésions radiologiques ostéolytiques ont été retrouvées chez 82% des cas.

Sur le plan thérapeutique, une chimiothérapie a été instaurées chez tous nos patients, les protocoles utilisés (VTD chez 21 cas , CTD dans 13 cas , MP et VAD dans 6 cas chacun , MPT 6 cas)

La réponse thérapeutique a la fin de traitement était en faveur d'une RP dans 20 cas , TBRP chez 15 cas , RC chez 5 cas , échec thérapeutique chez 10 cas .

### **Conclusion**

Le myélome multiple reste encore une maladie incurable, l'avènement des nouvelles thérapies semble améliorer considérablement le pronostic de cette maladie.

## Summary

### Introduction

Multiple myeloma is a malignant plasma proliferation that secretes a monoclonal immunoglobulin or a fragment of this immunoglobulin (light chain). Tumor plasmocytes stimulate the bone resorption responsible for bone defects with the risk of pathological fracture and hypercalcemia. The diagnosis of multiple myeloma is based on the demonstration of this monoclonal immunoglobulin and the malignant proliferation of plasma cells in the bone marrow. The treatment combines chemotherapy (to discuss in CPR of hematology), bisphosphonates and radiotherapy which is used for an analgesic or decompressive purpose. This treatment must be early and adequate to obtain a better quality of life.

### Materials and methods :

This work concerns a descriptive retrospective study based on the analysis of 50 cases of MM treated within the Department of Internal Medicine of the Military Hospital Moulay Ismail Meknes over a period of 9 years (January 2007 to December 2016). Our study included all patients in whom the comparison of cytological and radiological biochemical clinical criteria led to the conclusion of a diagnosis of multiple myeloma.

### Results:

The average age of our patients was 60 years, with a sex ratio (M / F) of 1.9, The average time of consultation was 4.5 months.

Clinical manifestations were dominated by bone pain (80%), radiological lesions in the form of fractures and plasmocytoma respectively (10%, 12%), followed by general manifestations (48%), anemic syndrome(30%) Infection and neurological manifestations (22%).

The biological assessments revealed normoglycemic normogranic anemia in

60% of the cases, thrombocytopenia in 20% and leucopenia in 16% of cases. The myelogram is significant in 96% of the cases where bone marrow plasmacytosis  $\geq 10\%$  was found in 2 cases of non-conclusive myelogram, the presence of malignant plasmacytic infiltration was confirmed. The monoclonal peak is observed in 70% of patients. Peak migrates primarily in the gamma globulin zone (74%). The others had hypogammaglobulinemia in 20%, whereas it was non-secret in 10% of cases. Immunofixation of the protides showed the predominance of MM to IgG in half of the cases with predominance of the kappa light chains in 58% of the cases .

Osteolytic radiological lesions were found in 82% of cases.

**Conclusion :**

Multiple myeloma remains an incurable disease, the advent of new therapies seems to greatly improve the prognosis of this disease.

## ملخص

### مقدمة

المايلوما المتعددة هو انتشار خبيث من خلايا البلازما التي تفرز الجلوبيولين المناعي وحيد النسيلة أو جزء من هذا الجلوبيولين المناعي (سلسلة ضوء). خلايا البلازما الخبيثة تحفز ارتشاف العظام المسؤول عن ثغرات العظام مع خطر الكسور المرضية وفرط كالسيوم الدم. ويستند تشخيص الورم النخاعي المتعدد على استخراج هذا الجلوبيولين المناعي وحيد النسيلة والانتشار الخبيث من خلايا البلازما في نخاع العظام. علاج يجمع بين العلاج الكيميائي (مناقشة CPR الدم)، البايوسفونيت والإشعاع الذي يستخدم في أعراض مسكنة أو لتخفيف الضغط لكن في وقت مبكر وكاف للحصول على حياة أفضل.

### المواد والطرق:

ويتعلق هذا العمل بدراسة استيعادية وصفية، تقوم على أساس تحليل 50 حالة من المايلوما المتعددة المعالجة في خدمة الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى 9 سنوات (يناير 2007 إلى ديسمبر 2016). شملت دراستنا جميع المرضى الذين يتوفرون على المعايير السريرية والإشعاعية الكيميائية الحيوية لتشخيص الورم النخاعي المتعدد.

### النتائج:

وكان متوسط أعمار المرضى 60 عاما مع نسبة الجنس كانت المظاهر السريرية المهيمنة هي آلام العظام (80%)، والآفات الإشعاعية في شكل كسور البلازماويات (10%، 12%)، ثم الأحداث العامة (48%)، ومتلازمة فقر الدم بنسبة 30%، و العدوى والمظاهر العصبية بنسبة (22%). والفحوصات المخبرية كشفت عن وجود فقر الدم السوي الصباغ السوي الكريات الدم اللاتنسي في 60% من الحالات، نقص الصفائح في 20% ونقص الكريات البيض في 16% من الحالات. نخاع العظام جاء كبيرا في 96% من الحالات أو  $\leq 10\%$  خلايا البلازما نخاع العظام مع وجود BOM في حالتين من النخاع العظمي، وتم تأكيد وجود الخبيث في تسلسل خلية البلازما. وتلاحظ الذروة وحيدة النسيلة في 70% من المرضى. ذروة تهاجر إلى حد كبير إلى الجلوبيولين (74%). عند آخرين نقص غلوبولين غاما في الدم في 20%، في حين

كانت لا تفرز في 10% من الحالات. ثم أظهرت البروتينات سيطرة المايلوما المتعددة في نصف الحالات مع غلبة سلاسل ضوء كابا في 58% من الحالات تم العثور على آفات عظمية إشعاعية في 82% من الحالات.

### استنتاج

المايلوما المتعددة لا يزال مرضا عضالا، وظهور علاجات جديدة سيمكن من تشخيص هذا المرض بشكل كبير.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk( introduction )  
Stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.
- 2 : J.-L. Harousseau et P. Moreau, « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no 25, p. 2645–2654, 2009.
- [3] Pr Azami El Idrissi. Cours d'immunologie de deuxième année. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.( Ig)
- [4] V. Latger-Canard, Lise Morlon. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Service d'Hématologie Biologique CHU de Nancy Thèse 2010(schema de ig)
- [5] Burmester GR & Pezzutto A (2005) Développement et différenciation des lymphocytes B. In: Atlas de poche d'immunologie. Bases, analyses biologiques, pathologies. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. p.22–35 )
- [6] Medina F, Segundo C, Campos-Caro A, Gonzalez-Garcia I, Brieva JA (2002) The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression. *Blood*, 99:2154–2161
- [7] Koffi K.G, Sanogo I., Trazo D., Toure A H , Tolo A., N'Guessan K., Danho NC, Kouakou N. , Sangare A Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain Expérience de la Cote d'Ivoire Analyse rétrospective de 50 dossiers *Médecine d'Afrique Noire* : 2000, 47 (10).
- [8] Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001 ; 20 : 5611–5622
- [9] Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood* 2002 ; 99 : 2185–2191
- [10] Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma even in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002

- [11] 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 Myélome. Cancer Res 1999 ; 59 : 4546–4550
- [12] Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, Mellerin MP, Puthier D, Pennarun E et al. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. Hum Mutat 2001 ; 18 : 212–224
- [13] Liu P, Leong T, Quam L, Billadeau D, Kay NE, Greipp P et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the eastern cooperative oncology group phase III trial. Blood 1996 ; 88 : 2699–2706
- [14] Kalakonda N, Rothwell DG, Scarffe JH, Norton JD. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. Blood 2001 ; 98 : 1555–1560
- [15] Guillemin G, Gyan E, Wolowicz D, Facon T, Avet-Loiseau H, Kuliczkowski K et al. p16 (INK4a) and p15 (INK4b) gene methylations in plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2001 ; 98 : 244–246
- [16] Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT. p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. Blood 1993 ; 81 : 128–135
- 17 – Pr Christian Berthou  
Myélome multiple, 6 décembre 2004. [file:///L:/MM/Myelome multiple.htm](file:///L:/MM/Myelome%20multiple.htm)
- [18] Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, Bumm K, Zheng M, Tian E et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. Blood 2002 ; 99 : 1745–1757
- [19] J. Corre, E. Labat, N. Espagnol, B. Hébraud, H. Avet-Loiseau, M. Roussel, A. Huynh, M. Gadelorge, P. Cordelier, B. Klein, et others, « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », Cancer Res., vol. 72, no 6, p. 1395–1406, 2012.

- [20] B. Bruno, L. Giaccone, M. Rotta, K. Anderson, et M. Boccadoro, « Novel targeted drugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia*, vol. 19, no 10, p. 1729–1738, 2005
- [21] Roux S. Actualités dans l'ostéopathie du myélome multiple. Physiopathologie et implications thérapeutiques. In: de Vernejoul MC, Marie P, editors. *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Médecine-Sciences, Éditions Flammarion; 2008. p. 313–21 [Chapter 36].
- [22] Bataille R, Chappard D, Basle M. Excessive bone resorption in human plasmacytoma: direct induction by tumour cells in vivo. *Br J Haematol* 1995;90:721–4.
- [23] Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1007–34 [vii–viii].
- [24] Roux S, Mariette X. The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B) and RANK Ligand expression. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1111–8.
- [25] Hemingway F, Taylor R, Knowles HJ, et al. RANKL-independent human osteoclast formation with APRIL, BAFF, NGF, IGF I and IGF II. *Bone* 2011;48:938–44.
- [26] Brunetti G, Rizzi R, Oranger A, et al. LIGHT/TNFSF14 increases osteoclastogenesis and decreases osteoblastogenesis in multiple myeloma-bone disease. *Oncotarget* 2014;5:12950–67.
- [27] Noonan K, Marchionni L, Anderson J, et al. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2010;116:3554–63.
- [28] Prabhala RH, Fulciniti M, Pelluru D, et al. Targeting IL-17A in multiple myeloma: a potential novel therapeutic approach in myeloma. *Leukemia* 2016;30:379–89.
- [29] Vallet S, Anderson KC. CCR1 as a target for multiple myeloma. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:1037–47.

- [30] Palma BD, Guasco D, Pedrazzoni M, et al. Osteolytic lesions, cytogenetic features and bone marrow levels of cytokines and chemokines in multiple myeloma patients: role of chemokine (C-C motif) ligand 20. *Leukemia* 2016;30:409–16.
- [31] Zannettino AC, Farrugia AN, Kortessidis A, et al. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res* 2005;65:1700–9.
- [32] Herrero AB, Garcia-Gomez A, Garayoa M, et al. Effects of IL-8 up-regulation on cell survival and osteoclastogenesis in multiple myeloma. *Am J Pathol* 2016;186:2171–82.
- [33] Lu A, Pallero MA, Lei W, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta activation diminishes tumor progression and osteolytic bone disease in mouse models of multiple myeloma. *Am J Pathol* 2016;186:678–90.
- [34] Matsumoto T, Abe M. TGF-beta-related mechanisms of bone destruction in multiple myeloma. *Bone* 2011;48:129–34.
- [35] Vallet S, Mukherjee S, Vaghela N, et al. Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5124–9.
- [36] Terpos E, Kastritis E, Christoulas D, et al. Circulating activin-A is elevated in patients with advanced multiple myeloma and correlates with extensive bone involvement and inferior survival; no alterations post-lenalidomide and dexamethasone therapy. *Ann Oncol* 2012;23:2681–6.
- [37] Westrin M, Moen SH, Holien T, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF15) promotes osteoclast differentiation and inhibits osteoblast differentiation and high serum GDF15 levels are associated with multiple myeloma bone disease. *Haematologica* 2015;100:e511–4.
- [38] Hiruma Y, Honjo T, Jelinek DF, et al. Increased signaling through p62 in the marrow microenvironment increases myeloma cell growth and osteoclast formation. *Blood* 2009;113:4894–902.

- [39] Reagan MR, Liaw L, Rosen CJ, et al. Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: emerging roles of the osteoblast. *Bone* 2015;75:161–9.
- [40] Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of the Wnt–signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483–94.
- [41] Terpos E, Christoulas D, Katodritou E, et al. Elevated circulating sclerostin correlates with advanced disease features and abnormal bone remodeling in symptomatic myeloma: reduction post–bortezomib monotherapy. *Int J Cancer* 2012;131:1466–71.
- [42] Eda H, Santo L, Wein MN, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by Dkk–1: a potential therapeutic strategy for myeloma bone disease. *J Bone Miner Res* 2016;31:1225–34.
- [43] Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood* 2006;108:3992–6.
- [44] Trotter TN, Li M, Pan Q, et al. Myeloma cell–derived Runx2 promotes myeloma progression in bone. *Blood* 2015;125:3598–608.
- [45] Giuliani N, Ferretti M, Bolzoni M, et al. Increased osteocyte death in multiple myeloma patients: role in myeloma–induced osteoclast formation. *Leukemia* 2012;26:1391–401.
- [46] Delgado–Calle J, Anderson J, Cregor MD, et al. Bidirectional notch signaling and osteocyte–derived factors in the bone marrow microenvironment promote tumor cell proliferation and bone destruction in multiple myeloma. *Cancer Res* 2016;76:1089–100.
- [47] Hao M, Zang M, Zhao L, et al. Serum high expression of miR–214 and miR–135b as novel predictor for myeloma bone disease development and prognosis. *Oncotarget* 2016;7:19589–600.
- [48] Pitari MR, Rossi M, Amodio N, et al. Inhibition of miR–21 restores RANKL/OPG ratio in multiple myeloma–derived bone marrow stromal cells and impairs the resorbing activity of mature osteoclasts. *Oncotarget* 2015;6:27343–58.

49. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 965–72. Ronco P, Aucouturier P, Bridoux F. Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In : Schrier RW, Neilsen E, Molitoris B, Coffman T, Falk R, eds. *Diseases of the kidney and urinary tract*, 9th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011 : in press.
50. Ronco P, Aucouturier P, Bridoux F. Monoclonal gammopathies: multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In : Schrier RW, Neilsen E, Molitoris B, Coffman T, Falk R, eds. *Diseases of the kidney and urinary tract*, 9th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2011 : in press
51. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human mini autoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999 ; 163 : 4590–6.
52. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 (epub ahead of print).
- [53] A. Vital, « Paraproteinemic neuropathies », *Brain Pathol.*, vol. 11, no 4, p. 399–407, 2001
- [54] S. Manier et X. Leleu, « Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 26, no 3, p. 125-136, juin 2011.
55. Silvestris. F et al.  
Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma . *Blood* 2002; 99: 1305–13.
56. Willan. J et al.  
Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions.  
*Clinical Interventions in Aging* 2016;11 423–435.

- [57] F. Paradisi, G. Corti, et R. Cinelli, « Infections in multiple myeloma », *Infect. Dis.Clin. North Am.*, vol. 15, no 2, p. 373–384, 2001.
- [58] R. M. Hargreaves, J. R. Lea, H. Griffiths, J. A. Faux, J. M. Holt, C. Reid, C. Bunch, M. Lee, et H. M. Chapel, « Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma. », *J. Clin. Pathol.*, vol. 48, no 3, p. 260–266, 1995.
- [60] A. De Gramont, B. Grosbois, J. L. Michaux, A. M. Peny, J. P. Pollet, N. Smadja, M. Krulik, J. Debray, J. F. Bernard, et M. Monconduit, « Myélome à IgM: 6 observations et revue de la littérature », *Rev. Médecine Interne*, vol. 11, no 1, p. 13–18, 1990.
- [61] B. Klein et R. Bataille, « Interleukin–6 et myélome multiple chez l’homme », 1991.
- [62] J. BEAUDREUIL, M. COHEN–SOLAL, M.–X. DORE, M.–C. DE VERNEJOU, T. BARDIN, N. CELTON, V. GIRAUDEAUX, et D. KUNTZ, « Sécrétion de peptide apparenté à la parathormone au cours du myélome », *Rev. Rhum.*, vol. 63, no, 7-8, p. 589–590, 1996
63. Ribourtout B, Zandecki M.  
Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders.  
*Morphologie* (2015), 241p 25.
64. Kyle RA et al.  
Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2962–2972.
65. Wright JH.  
A case of multiple myeloma. *Trans Assoc Am Phys.* 1900; 15:137–147
66. Korngold L, Lipari R.  
Multiple–myeloma proteins III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma–globulin and multiple–myeloma serum proteins.  
*Cancer* 1956; 9: 262–272.
67. Blokhin N et al.  
Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases.  
*Ann N Y AcadSci.* 1958; 68: 1128–1132.

68. Alexanian R, Barlogie B et al.

VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma

Am J Hematol. 1990; 33:86–89.

69. Barlogie B et al.

High dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. Blood 1987; 70: 869–872.

70. Singhal S et al.

Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma

N Engl J Med. 1999; 341: 1565–1571.

71. Richardson PG et al.

A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.

N Engl J Med. 2003; 348: 2609– 2617.

72. Rajkumar SV et al.

Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood 2005; 106: 4050–4053.

73. Garban F et al.

Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99–03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99–04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma.

Blood 2006; 107: 3474–3480.

74. Richardson PG et al.

A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3458–3464..

[75] International Myeloma Foundation. Multiple myeloma. Cancer of the bone marrow. (ed 2008/2009); 2008/2009.

[76] R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2015 », CA. Cancer J. Clin., vol. 65, no 1, p. 5–29, 2015

- [77] K. Jordan, I. Proskorovsky, P. Lewis, J. Ishak, K. Payne, N. Lordan, C. Kyriakou, C. D. Williams, S. Peters, et F. E. Davies, « Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on healthrelated quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study », *Support. Care Cancer*, vol. 22, no 2, p. 417–426,
- [78] D. Hurez, « Epidémiologie des gammopathies monoclonales: Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 271–274, 1993.
79. Registre des cancers de rabat 2005..
- [80] J. A. Snowden, S. H. Ahmedzai, J. Ashcroft, S. D'Sa, T. Littlewood, E. Low, H. Lucraft, R. Maclean, S. Feyler, G. Pratt, et others, « Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011 », *Br. J. Haematol.*, vol. 154, no 1, p. 76–103, 2011
- [81] A. Jemal, A. Thomas, T. Murray, et M. Thun, « Cancer statistics, 2002 », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 52, no 1, p. 23–47, 2002.
- [82] Kyle RA, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1577–1583
- [83] Wisloff F, Andersen P, Andersson TR, Brandt E, Eika C, Fjaestad K et al. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. *Eur J Haematol* 1991 ; 47 : 333–337
- [84] Hjorth M, Holmberg E, Rodjer S, Westin J. Impact of active and passive exclusions on the results of a clinical trial in multiple myeloma. The Myeloma Group of Western Sweden. *Br J Haematol* 1992 ; 80 : 55–61
- [85] Malpas JJ. Clinical presentation and diagnosis. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds. *Myeloma. Biology and management*. Oxford: Oxford University press, 1995 : 169–190.
- Veillissement de la population (©94.174) doi:10.1016/j.immbio.2011.04.001
- [86] X leleu : Service des maladies du sang, hôpital Claude–Huriez, CHRU de Lille, 2, avenue Oscar–Lambret, 59037 Lille cedex, France Reçu le 22 février 2011 ; accepté le 17 avril 2011

- [87] M. Mayara, S. Barbouch, H. Gaied, S. Hajri, H. Hidri, R. Goucha, F. B. Hmida, H.B. Maiz, et A. Khedher, « Atteinte rénale au cours du myélome multiple », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, no 5, p. 366–367, 2012.
- [88] I.BEN-TEBBA, « Rein et myélome multiple:Prévalence, facteurs de risque et pronostic. », thèse de médecine, Marrakech, 2013.
- [89] M. Kleber, G. Ihorst, J. Udi, B. Koch, R. Wäsch, et M. Engelhardt, « Prognostic risk factor evaluation in patients with relapsed or refractory multiple myeloma receiving lenalidomide treatment: analysis of renal function by eGFR and of additional comorbidities by comorbidity appraisal », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* vol. 12, no 1, p. 38–48, 2012
- [90] N. Li, Y. Lv, H. Zeng, F. He, Y. Yao, et X. He, « Renal impairment in multiple myeloma: Presenting features in different departments », *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, vol. 32, p. 65–68, 2012.
- [91] Bouatay A, et al. Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immunol Biol Spec* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.immbio.2012.09.001>
92. Elherrar.S, Benzakour.M et al  
Myélome multiple : profil clinique et paraclinique en médecine interne.  
La revue de médecine interne Vol 34 – N° S2 p : A96–A97 – décembre 2013.
93. Kyle R.A. et al. Multiple myeloma : Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, jan 1975, vol 50: 29–40 :21–33.
94. Duvauferrier.R et al.  
Place actuelle du scanner et de l'IRM corps entier dans le myélome multiple,  
*Journal de radiologie diagnostic et interventionnelle* (2013) 94, p : 175–189.
- [95] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC.
- [96] The International Myeloma Working Group (IMWG) (2010) 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:

[97] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3—9.

[98] S. Vincent Rajkumar et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet Oncology* 2014; 15: e538–48.

99. Ngoné.G.

Myélome multiple: Aspects cliniques et évolutifs (à propos de 22 observations colligées à la clinique Médicale I CHU Aristide le Dantec) Thèse de médecine Dakar 2001, N° 39p101.

[100] R. Mrabet, « coll Myélome multiple Etude rétrospective sur 12 ans des aspects épidémiologiques (1992–2003) en Algérie », Hématologie CHU Oran.

[101] Benyaich I Myélome multiple à propos de 98 cas, Thèse de Médecine, N°151, 2001 Rabat.

102. Bouaouad.M.

Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.

103. Ndomocrah.A et al.

Aspects épidémiologiques–cliniques–radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de de BANGUI.

*J Afr Imag Méd* 2013; (5), 3: 159–163.

104– Koffi K.G., Sanogo I., Trazo D., Toure A H , Tolo A., N'Guessan K., Danho NC,

Kouakou N. , Sangare A Caractéristiques du myélome multiple du noir Africain

105– Rachid .M, Bekkali , Tazi I, Oukkache .B, Moutiqui .T, Quessar. A,

Benchekroun .S. Myélome multiple à propos de 203 cas Etude rétrospective : Janvier 1994– Décembre 2004.

106– Blade J, M D, Liama P.F, Bosch F.

Renal failure in multiple myeloma. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1889–1893.

107– Pizzutip, Pertuiset E.

Localisations neuroméningées du myélome multiple. *Annales de Médecine Interne*, 1997 ; 18 : 646–651.

108– Boukhiri I..

Le myélome multiple en médecine interne (83 cas)Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.

109. Collection Hippocrate.

Hématologie, Rhumatologie, CancérologieMyélome multiple des os (2005) 1–10–166.

110. Brahem .M et al.

Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas, 72e Congrès de la Société nationale française de médecine interne.La Revue de médecine interne 36S (2015) A100–A211.

111. Yee TT et al.

Multiple myeloma and human immuno deficiency virus–1 (HIV–1) infection.  
Am J Hematol 2001; 66: 123–125.

112– Dr Emmanuel Biver

Myélome multiple des os 1–10–166 2003–2005 – Association Institut la  
Conférence Hippocrate

13– Bisagni–Faure A, Ravaud B, Amor R.Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. La Revue derhumatisme, 1991 ; 58 (6) : 485–486.

114– BURNAT P., LEBRUMANT–PAYEN C., VEST P.Le myélome à chaînes légères : diagnostic biologique.Eurobiol. 1993, 27, (208) : 361–368.

115– CHASSANDE B., LEGER J.M.

Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales.Rev Prat. (Paris) 1993, 43 : 3.

116– PASCAUD F., TAVERNIER C. LAVAULT F., MAILLEFERT J. F.,

STRAUSS J. Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques.Sem. Hôp. Paris 1989, 65 : 2577–2581.

[117] Dr Murielle Roussel, Dr Thomas Gastinne, Dr Xavier Leleu. Myélome multiple des os. La Revue de Praticien (Paris) 2009 Vol. 59, 1–10: 1143–1152.

- [118] M. Mourtalla. Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse 2001.
- [119] Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):593-602.
- [120] Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:487-93.
- [121] L. Goldman et P. L. Masson, *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [122] M. Mittelman, « The implications of anemia in multiple myeloma », *Clin. Lymphoma*, vol. 4, p. S23-S29, 2003.
- [123] Ben Abdeladhim A, Aissaoui B. Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. *La Tunisie médicale*, juin/juillet 1988;66(6/7) :521-526. -
- [124] Casassus P. Myélobes : physiopathologie, diagnostic, évolution. *La Revue du Praticien (Paris)*, 1998 ; 48: 2039-2044.
- [125] N. Jourde-Chiche, B. Dussol, et L. Daniel, « Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, no 10, p. 685-696, 2010.
- [126] O. Decaux et A. Karras, « Actualités dans le myélome multiple: critères de réponse internationaux et complications rénales », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, no 12, p. 1080-1083, 2009.
- [127] S. Pasquali, P. Zucchelli, S. Casanova, L. Cagnoli, R. Confalonieri, C. Pozzi, G. Banfi, A. Lupo, et T. Bertani, « Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma. Renal Immunopathology Group. », *Clin. Nephrol.*, vol. 27, no 5, p. 222-228, 1987.
- [128] Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001;11:399-407

- [129] M. C. Forrett-Kaminsky, C. Scherer, C. Platini, et F. Boujan, « Paralyse isolée du nerf grand hypoglosse révélant un myélome multiple », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 147, no 3, p. 238-239, 1991.
- [130].(© 2016 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.Tous droits réservés)
- [131] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414—23.
- [132] Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653-63.
- [133]] X. Le Loet, « Myélome multiple. Physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement », *Rev. Prat.*, vol. 39, no 15, p. 1353-1358, 1989.
- [134] P. Ravaud et C. Roux, « Os et myélome: Gammopathies monoclonales », *Rev. Prat.*, vol. 43, no 3, p. 293-297, 1993.
- [135] C. Touzeau et P. Moreau, « Imagerie du myélome multiple », *J. Radiol.Diagn. Interv.*, vol. 94, no 2, p. 196-198, 2013.
- [136] B. Becq-Giraudon, D. Bontoux, J. P. Lefèvre, et Y. Sudre, « Dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, polyendocrinopathie et polyadénopathie », in *Annales de médecine interne*, 1983, vol. 134, p. 563-568.
- [137] R. Bataille, C. ALEXANDRE, et D. Chappard, « L'atteinte osseuse myélomateuse chez l'homme », *Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Articul.*, vol. 60, no 4, p. 261-265, 1993.
- [138] Harousseau J.L Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du Traitement. *La Revue duPraticien (Paris)*, 1992 ; 42 (7) : 907 -911
- [139] C. Parlier-Cuau, R. Brouard, L. Laouisset, S. Touraine, B. Hamzé, D. Petrover, V. Bousson, et J.-D. Laredo, « Diagnostic d'une lacune de la voûte du crâne », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 80, no 1, p. 44-57, 2013.

- [140] Ben Abdeladhim A, Aissaoui B. Le Myélome multiple. Manifestations hématologiques cliniques et anomalies de l'hémogramme. Etude rétrospective à partir de 113 cas. La Tunisie médicale, juin/juillet 1988 ; 66(6/7) : 521–526.
- [141] A. Madani, A. Quessar, S. Benchekroun. Le myélome multiple service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital du 20 aout 1953, Casablanca. Mise à jour 2009.
- [142] Grogan TM. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including Morphologic and phenotypic features. Seminars in Diagnostic Pathology 2003;20:211–25.
- [143] Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. Multiple Myeloma and related disorders. In: Bone marrow pathology. 3rd edition. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2001. p. 332–59.
- [144] Boukhiri I. Le myélome multiple en médecine interne (83 cas) Thèse de médecine Rabat N°130, 1994.
- [145] Makni H, Gargouri J. Analyse cytologique et immunologique de 40 cas de myélome multiple. La Tunisie médicale, Décembre 1994 ; 72 (12) : 707–712.
- [146] V. Latger–Canard, Lise Morlon. Intérêt de l'immunophénotypage plasmocytaire dans le myélome multiple. Service d'Hématologie Biologique CHU de Nancy Thèse 2010.
- [147] M. Mourtalla. Myélome multiple : Aspects cliniques et évolutifs à propos de 22 cas. CHU Aristide Le Dantec. Dakar, Sénégal. Thèse 2001.
- [148] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21–33.
- [149] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412–20.
- [150] Dr Murielle Roussel, Dr Thomas Gastinne, Dr Xavier Leleu. Myélome multiple des os. La Revue de Praticien (Paris) 2009 Vol. 59, 1–10: 1143–1152.
- [151] S. Vincent Rajkumar. Dyscrasies plasmocytaires. Cecil Medicine Cancérologie ©2013, Elsevier Masson SAS. Chapitre 12 :125–140.
- [152] Harousseau J.L Myélomes : physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1992 ; 42 (7) : 907–911.

[153] Ozaki.S, et al

Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospectivecollaborative study of the Japanese Society of Myeloma Blood Cancer J. 2015 Sep 18; 5:e349

[154] Laanania.A et al

Le myélome multiple : aspects clinicobiologiques et modalités thérapeutiques (à propos de 66 cas) La revue de médecine interne; Vol 34 – N° S2 P. A96 – décembre 2013

[155] Avet–Loiseau H.

Bilan d'une gammopathie monoclonale. La lettre du Rhumatologue 2008 ; 343.

[156] S. Rota, B. Mougnot, B. Baudouin, M. De Meyer–Brasseur, V. Lemaitre, C. Michel, F. Mignon, E. Rondeau, P. Vanhille, P. Verroust, et others, « Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. », *Medicine (Baltimore)*, vol. 66, no 2, p. 126–137, 1987.

[157] H. Y. Ellidag, G. Curek, E. Eren, O. Aydin, et N. Yilmaz, « The Cutoff Level for Urine Protein in Urine Immunofixation Electrophoresis », *Clin. Lab.*, vol. 61, no 10, p. 1525-1530, 2015.

[158] V. González–Calle, J. Dávila, F. Escalante, A. G. de Coca, C. Aguilera, R. López, A. Bárez, J. M. Alonso, R. Hernández, J. M. Hernández, P. de la Fuente, N. Puig, E. M. Ocio, N. C. Gutiérrez, R. García–Sanz, et M.–V. Mateos, « Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma », *Leukemia*, mai 2016.

[159] Chkir .S et al.

Le myélome multiple : à propos de 25 cas. *Ann Gerontol* 2010 ; 3(1) : 41–4.

[160] El Mezouar I

Myélome multiple (à propos de 58 cas). *Thèse de Médecine N°060/2010* : 199 p.

[161] Ndomocrah.A et al.

Aspects épidémiologiques–cliniques–radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myélome multiple à l'hôpital de l'amitié de de BANGUI.

J Afr Imag Méd 2013; (5), 3: 159–163.

[162] Bouaouad.M.

Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.

[163] Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment—a prospective study of 160 patients. Blood 1984;63:468—76.

[164] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412—20.

[165] Chombart.B et al

Factors useful for predicting survival of myeloma patients in everyday practice.A 10-year study of 148 patients older than 55 years

Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299–1305.

[166] Bauduer F, Troussard X, Delmer A.

Facteurs pronostiques du myélome multiple.

Revue de la littérature. Bulletin de Cancer, 1993, 80 : 1035–1042.

[167] Kyle RA et al.

Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Mayo Clin Proc 2003; 78:21–33.

[168] Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remission and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. Blood 2000; 95: 4008–4010

[169] Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve

F, Zandecki M et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001 ; 97 : 1566–1571

[170] Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler H,

Fritz E et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 804–812

[171] Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P,

Harousseau JL et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma even in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002 ; 100: 579–583

[172] Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart

C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001 ; 98 : 2229–2238

[173] Zojer N, Konigsberg R, Ackermann J, Fritz E, Dallinger S, Kromer E et al. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2000 ; 95 : 1925–1930

174– Alexanian R, Barlogie B, Smith T.L. High Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Marker for Drug Resistance and short Survival in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 1991; 115: 931– 935.

[175] Bernasconi P, Cavgliano PM, Boni M, Astori C, Calatroni S, Giard, et al. Long-term follow up with conventional cytogenetics and ban 13q14 interphase metaphase in situ hybridisation monitoring monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Br J Haematol* 2002;118:545–9.

- [176] Shaughnessy Jr, Tian E, Sawyer J, Bumm C, Landes R, Badros A, et al. Incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood* 2000;96(4):1505—11. Durie et salmon plus (E. Brillet ,T .jousseaume , O Decaux ,T Lamy de LA Chapelle , R Duvaufferrier , CHU Rennes INSERM U 936)
- [177] B. G. Durie et S. E. Salmon, « A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting », *Cancer*, vol. 36, no 3, p. 842-854, 1975.
- [178] Durie et salmon +(E. Brillet , T Josseaume , O Decaux , T lamy de la Chapette , R Duvaufferrier CHU Rennes)
179. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2863-2869.)
- [180] Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J ClinOncol* 2009;27:4585—90.
- [181] Lee.H et al  
The Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea. *Ann Hematol* 2016 May ; 95(6) : 911-9
- [182] Fulciniti.M et al  
Deep Response in Multiple Myeloma: A Critical Review.  
*Biomed Research International* 2015;2015:832049 7 pages.
- [183] Durie BGM et al.  
International uniform response criteria for multiple myeloma.  
*Leukemia* 2006; 20: 1467-1473.
- [184] Alexanian R . Haut A . Khan AU .Lane M .McKelvey EM. Migliore PJ .et al. Treatment for multiple myeloma .Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens  
*JAMA* 1969; 208 :1680\_5

- [185] L. Celesti, M. Clavio, A. Poggi, S. Casciaro, E. Vallebella, et M. Gobbi, « The association of cyclophosphamide and dexamethasone in advanced refractory multiple myeloma patients », *Haematologica*, vol. 82, no 3, p. 351–353, 1997.
- [186] M. H. Kropff, N. Lang, G. Bisping, N. Dominé, G. Innig, M. Hentrich, M. Mitterer, T. Südhoff, R. Fenk, C. Straka, et others, « Hyperfractionated Cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma », *Br. J. Haematol.*, vol. 122, no 4, p. 607–616, 2003.
- [187] R. Garcia-Sanz, J. R. Gonzalez-Porras, J. M. Hernandez, M. Polo-Zarzuela, A. Sureda, C. Barrenetxea, L. Palomera, R. Lopez, C. Grande-Garcia, A. Alegre, et others, « The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple
- [188] E. Kastritis, A. Anagnostopoulos, M. Roussou, D. Gika, C. Matsouka, D. Barmparousi, I. Grapsa, E. Psimenou, A. Bamias, et M. A. Dimopoulos, « Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents », *Haematologica*, vol. 92, no 4, p. 546–549, 2007.
- [189] J. F. San-Miguel, P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J.-L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, et others, « Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results
- [190] Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26:2326–35.
191. Leleu X, Facon T.  
Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière : gammopathies monoclonales. *La Revue de médecine interne* (2013) 34S : A11–A15.

[192] Harousseau JL, Attal M, et al.

Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* (2010), 28:4621-4629.

[193] Moreau P, et al.

Bortezomib plus dexamethasone versus reduced dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* (2011), 118:5752-5758; quiz 5982.

[194] Richardson PG, et al.

Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* (2010), 116:679-686.

[195] Reeder CB, et al.

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

*Leukemia* (2009), 23:1337-1341.

[196] Sonneveld P, et al.

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

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

[197] Attal M, et al.

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

[198] Attal M, et al.

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

- [199] Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society Of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719–36
- [200] Dalton WS. Anemia in multiple myeloma and its management. *Cancer Control* 1998; 5: 46–50
- [201] Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485–93
- [202] Référentiels OncoCentre : Onco-hématologie – réunion du 2 Octobre 2015
- [203] Green, et al. 2014. “A Preclinical Model of CD38-Targeted Radioimmunotherapy for Plasma Cell Malignancies.” *Cancer Research* 74 (4): 1179–89
- [204] protocole GIMEMA (Sara. Bringhen & Al., *Blood* First Edition Paper, prepublished online August 31, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-07-294983)
- [205] T. Facon & al. *Lancet*. 2007 Oct 6; 370: 1209–18; C. Hulin & Al. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27(22):3664–70 Antonio Palumbo & al. *Lancet* 2006; 367: 825–31).
- [206] Malpas JJ. Clinical presentation and diagnosis. In : Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds. *Myeloma. Biology and management*. Oxford : Oxford University press, 1995 : 169–190\*
- [207] 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK | [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook)
- [208] Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011; 118: 2970–5.
- [209] J.-. Brantus et al. / *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 494–505
- [210] Valérie Pottier. *Etude du myélome multiple au travers de l'imagerie médicale. Sciences pharmaceutiques*. 2014. <dumas-01020645>