

Année: 2020

Thèse N°: 363

# ALLOGREFFE ET MYELOME MULTIPLE

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Monsieur Tamer BOUDRIIYA**

*Né le 01 Novembre 1993 à El Ksar El Kebir*

*Médecin Résident du CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés:** Allogreffe; Greffon; Immunité ; Myélome; Transplantation

Membres du Jury :

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Mona NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Anass JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك ال علم لنا ال ما علمتنا إنك  
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: ال آية: 31

بِكَ وَاللَّهُ الْعَظِيمُ





UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT



### 1. DOYENS HONORAIRES :

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

### ADMINISTRATION :

|   |                            |
|---|----------------------------|
| <i>Doyen</i>  | Professeur Mohamed ADNAOUI |
| <i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Étudiantines</i> | Professeur Brahim LEKEHAL  |
| <i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>     | Professeur Toufiq DAKKA    |
| <i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>  | Professeur Younes RAHALI   |
| <i>Secrétaire Général</i>   | Mr. Mohamed KARRA          |

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### 1. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

#### Décembre 1989

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u> |
| Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie  |

#### Janvier et Novembre 1990

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Pr. KHARBACH Aïcha  | Gynécologie -Obstétrique |
| Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation   |

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation- <u><i>Doyen de FMPO</i></u>           |
| Pr. BAYAHIA Rabéa                   | Néphrologie   |
| Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale  |
| Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif | Chirurgie Générale  |
| Pr. BENSOUDA Yahia                  | Pharmacie galénique   |
| Pr. BERRAHO Amina                   | Ophtalmologie   |
| Pr. BEZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique <u><i>Méd. Chef Maternité des</i></u> |

#### Orangers

|                        |   |
|------------------------|---|
| Pr. CHERRAH Yahia      | Pharmacologie   |
| Pr. CHOKAIRI Omar      | Histologie Embryologie  |
| Pr. KHATTAB Mohamed    | Pédiatrie   |
| Pr. SOULAYMANI Rachida | Pharmacologie- <u><i>Dir. du Centre National PV Rabat</i></u> |
| Pr. TAOUFIK Jamal      | Chimie thérapeutique____                                      |

#### Décembre 1992

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Pr. AHALLAT Mohamed         | Chirurgie Générale <u><i>Doyen de FMPT</i></u> |
| Pr. BENSOUDA Adil           | Anesthésie Réanimation                         |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie                             |
| Pr. CHRAIBI Chafiq          | Gynécologie Obstétrique                        |
| Pr. EL OUAHABI Abdessamad   | Neurochirurgie                                 |
| Pr. FELLAT Rokaya           | Cardiologie                                    |
| Pr. JIDDANE Mohamed         | Anatomie                                       |
| Pr. TAGHY Ahmed             | Chirurgie Générale                             |
| Pr. ZOUHDI Mimoun           | Microbiologie                                  |

\* Enseignants Militaires

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

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

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUCACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

*Est.*

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie

\* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

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

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

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

#### Marr.

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

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

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Ophthalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophthalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUNAIM Ahmed \*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*

Pr. CHTATA Hassan Toufik \*

Pr. DOGHMI Kamal \*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid \*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna \*

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Pr. MARMADÉ Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha \*

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama\*

Pr. CHEMSI Mohamed\*

Pr. DAMI Abdellah\*

Pr. DARBI Abdellatif\*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir\*

Pr. NAZIH Mouna\*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation

Médecine Interne *Directeur ERSSM*

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Mai 2012

|                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| Pr. AMRANI Abdelouahed     | Chirurgie pédiatrique    |
| Pr. ABOUELALAA Khalil *    | Anesthésie Réanimation   |
| Pr. BENCHEBBA Driss *      | Traumatologie-orthopédie |
| Pr. DRISSI Mohamed *       | Anesthésie Réanimation   |
| Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna | Chirurgie Générale       |
| Pr. EL OUAZZANI Hanane *   | Pneumophtisiologie       |
| Pr. ER-RAJI Mounir         | Chirurgie Pédiatrique    |
| Pr. JAHID Ahmed            | Anatomie Pathologique    |
| Pr. RAISSOUNI Maha *       | Cardiologie              |

### Février 2013

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. AHID Samir                        | Pharmacologie                     |
| Pr. AIT EL CADI Mina                  | Toxicologie                       |
| Pr. AMRANI HANCHI Laila               | Gastro-Entérologie                |
| Pr. AMOR Mourad                       | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. AWAB Almahdi                      | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BELAYACHI Jihane                  | Réanimation Médicale              |
| Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain        | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BENCHEKROUN Laila                 | Biochimie-Chimie                  |
| Pr. BENKIRANE Souad                   | Hématologie                       |
| Pr. BENNANA Ahmed*                    | Informatique Pharmaceutique       |
| Pr. BENSGHIR Mustapha *               | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. BENYAHIA Mohammed *               | Néphrologie                       |
| Pr. BOUATIA Mustapha                  | Chimie Analytique et Bromatologie |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim*              | Traumatologie orthopédie          |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba              | Anatomie                          |
| Pr. CHAIB Ali *                       | Cardiologie                       |
| Pr. DENDANE Tarek                     | Réanimation Médicale              |
| Pr. DINI Nouzha *                     | Pédiatrie                         |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa       | Radiologie                        |
| Pr. ELFATEMI Nizare                   | Neuro-chirurgie                   |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae                | Médecine Nucléaire                |
| Pr. EL HARTI Jaouad                   | Chimie Thérapeutique              |
| Pr. EL JAOUDI Rachid *                | Toxicologie                       |
| Pr. EL KABABRI Maria                  | Pédiatrie                         |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma               | Anatomie Pathologique             |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                  | Anatomie                          |
| Pr. EL KORAICHI Alae                  | Anesthésie Réanimation            |
| Pr. EN-NOUALI Hassane *               | Radiologie                        |
| Pr. ERRGUIG Laila                     | Physiologie                       |

\* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed \*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed \*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim \*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan \*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali \*

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

\* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

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

#### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### *PROFESSEURS AGREGES :*

#### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

#### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Microbiologie  
Cardiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

\* *Enseignants Militaires*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4.

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie-chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr .BARKIYOU Malika              | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes       | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Environnement,Eau et Hygiène           |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\* Enseignants Militaires*



# *Dédicaces*

## *A MES PARENTS*

*Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études ; qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer de leur ample affection.*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance, de mon profond amour et attachement et du grand respect que je vous dois.*

*Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mes amis et collègues*

*Salma , Maryam , Amine , mohammed , bachir , mostain ,yassine ,laarbi ,  
redouane ,Omar, Nizar ,zakaria , khadija , houda ,Ola,Mehdi,Jalila,fatima  
zohra ,abir ,imane,fatime zehra ,  
abdrahim,mehdi ,abdelkrim, ismail,hamza,asmae ,lina,sanae,hamza,Amadou,  
Yassir,ouzki,waliid*



*Remerciements*

*A mon maitre et président de thèse*

*Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.*

*tfotre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.*

*tfous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.*

*Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.*

*A mon maitre et rapporteur de thèse*

*Madame le professeur Souad BENKIRANE*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous  
vous en sommes profondément reconnaissants.*

*vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses  
ont permis de l'affiner.*

*Ce travail, c'est le vôtre ; il serait incongru de vous en remercier.*

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre  
disponibilité*

*A mon maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur Mona NAZIH*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veuillez accepter Madame le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

*Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.*

*A mon maitre et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Anass JEAIIDI*

*Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.*

*Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.*

*Merci pour profond humanisme.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Merci simplement pour être le professeur JEAIIDI*



# *Abréviations*

## **LESTE ABREVIATIONS :**

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>VEGF</b>        | : Vascular endothelial growth factor :                |
| <b>ADN</b>         | : Acide désoxyribonucléique                           |
| <b>AINS</b>        | : anti-inflammatoire non stéroïdien                   |
| <b>AMM</b>         | : Autorisation de mise sur le marché                  |
| <b>ASCT</b>        | : allogeneic stem cell transplantation                |
| <b>b2-m</b>        | : b2-microglobuline                                   |
| <b>Bcl-2</b>       | : B-cell lymphoma 2                                   |
| <b>BOM</b>         | : biopsie ostéomédullaire                             |
| <b>cellules TH</b> | : cellules T- Helper                                  |
| <b>CLL</b>         | : chaîne légère libre                                 |
| <b>CMV</b>         | : cytomegalovirus                                     |
| <b>CRP</b>         | : protéine c réactive                                 |
| <b>CSP</b>         | : cellules souches périphériques                      |
| <b>EPO</b>         | : érythropoïétine                                     |
| <b>del (17p)</b>   | : délétion du bras court du chromosome 17             |
| <b>EBV</b>         | : virus d'Epstein-Barr                                |
| <b>EPP</b>         | : électrophorèse de protéines plasmatiques            |
| <b>EPS</b>         | : électrophorèse de protéines sériques                |
| <b>FISH</b>        | : Fluorescence in situ hybridization                  |
| <b>G-CSF</b>       | : Granulocyte-Colony Stimulating Factor               |
| <b>GMCSF</b>       | : le granulocyte macrophage colony stimulating factor |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Gp 80</b>           | : glycoprotéine 80  |
| <b>gp130</b>           | : Glycoprotéine 130   |
| <b>GVHD</b>            | : graft versus host disease                                     |
| <b>HGF</b>             | :hepatocyte growth factor                                       |
| <b>HLA</b>             | : human leucocyte antigen                                       |
| <b>HSV</b>             | :herpès simplex virus   |
| <b>HVG</b>             | : host versus graft.  |
| <b>IFM</b>             | : Intergroupe francophone du myélome                            |
| <b>Iga</b>             | : immunoglobuline alpha   |
| <b>Igd</b>             | : immunoglobuline delta   |
| <b>Igg</b>             | : immunoglobuline gamma   |
| <b>Igm</b>             | : immunoglobuline mu  |
| <b>IMWG</b>            | : International Myeloma Working Group                           |
| <b>IRM</b>             | : imagerie par résonance magnétique                             |
| <b>ISS</b>             | : International Staging System                                  |
| <b>JAK/STAT</b>        | : Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription |
| <b>KIR</b>             | : Killer Inhibitory Receptor                                    |
| <b>EBMT</b>            | : European Bone Marrow Transplantation                          |
| <b>intégrine VLA-4</b> | : very late antigen-4   |
| <b>LAL</b>             | : leucémies aiguës lymphoblastiques                             |
| <b>LAM</b>             | : leucémies aiguës myéloblastiques                              |
| <b>LDH</b>             | : lactate déshydrogénase  |
| <b>IL</b>              | : interleukine  |
| <b>LLC</b>             | : leucémie lymphoïde chronique.                                 |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>LLPC</b>      | : lymphome lymphocytaire à petites cellules                 |
| <b>LNH</b>       | : lymphome non hodgkinien)                                  |
| <b>LPS</b>       | : lipopolysaccharide  |
| <b>MCL</b>       | : myélome à chaîne légère                                   |
| <b>Mcl-1</b>     | : Myeloid Cell Leukemia 1                                   |
| <b>M-CSF</b>     | : macrophage colony stimulating factor                      |
| <b>MGUS</b>      | : Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée |
| <b>MM</b>        | : myélome multiple  |
| <b>MMP-1</b>     | : Matrix metalloproteinase-1                                |
| <b>MMP-2</b>     | : Matrix metalloproteinase-2                                |
| <b>MMP-9</b>     | : Matrix metalloproteinase-9                                |
| <b>MPT</b>       | : Le protocole Melphalan/Prednisone/Thalidomide             |
| <b>MRC</b>       | : Medical Research Council                                  |
| <b>MTEV</b>      | : maladie thromboembolique veineuse                         |
| <b>NIH</b>       | : National Institute of Health                              |
| <b>OPG</b>       | : osteoprotegerin   |
| <b>Os</b>        | : survie globale  |
| <b>PAMP</b>      | : pathogens associated molecular patterns                   |
| <b>Pfs</b>       | : la survie sans progression                                |
| <b>RAC</b>       | : antigène chimérique (CAR)                                 |
| <b>RANK</b>      | : Receptor activator of nuclear factor kappa-B              |
| <b>RANKL</b>     | : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand       |
| <b>Ras/MAPK.</b> | : mitogen-activated protein kinase                          |
| <b>SC.</b>       | : Sous-cutané   |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>SHV</b>        | :Le syndrome d'hyperviscosité plasmatique                  |
| <b>SMD</b>        | : syndromes myélodysplasiques,                             |
| <b>STIC</b>       | : Programme de Soutien aux Techniques Innovantes Coûteuses |
| <b>t (11 ;14)</b> | :Translocation (11 ;14)                                    |
| <b>t (14 ;16)</b> | : translocation (14 ;16)                                   |
| <b>t (4 ;14)</b>  | : translocation (4 ;14)                                    |
| <b>t(14 ;20)</b>  | : translocation (14 ;20)                                   |
| <b>TEP</b>        | : tomographie par émission de positons                     |
| <b>TNF</b>        | : tumor necrosis factor                                    |
| <b>TRAIL</b>      | : tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand  |
| <b>Trm</b>        | : la mortalité liée à la transplantation                   |
| <b>USP</b>        | : unité(s) de sang placentaire(s).                         |
| <b>VAD</b>        | : Vincristine/Adriamycine/Dexaméthasone                    |
| <b>VEGF</b>       | : Vascular endothelial growth factor                       |
| <b>VMP</b>        | : Le protocole Bortézomib/Melphalan/Prednisone             |
| <b>VS</b>         | : Vitesse de sédimentation                                 |
| <b>VZV</b>        | : Virus varicelle-zona                                     |



*Liste des illustrations*

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM .....   | 3  |
| Figure 2 : Calendrier représentant l'histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd'hui .....  | 4  |
| Figure 3 : Mortalité ajustée à l'âge par lymphomes et myélomes multiples pour 100 000 habitants 5 ....  | 6  |
| Figure 4 : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires. ....   | 14 |
| Figure 5: Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire .....  | 15 |
| Figure 6 : Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple .....  | 17 |
| Figure 7 : Fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine.....  | 25 |
| Figure 8: Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple .....                                     | 28 |
| Figure 9: corrélation entre le taux de beta 2 microglobuline et la survie dans le myélome multiple ....   | 31 |
| Figure 10: Apport du dosage sérique des CLL dans le diagnostic et le suivi du MM .....  | 34 |
| Figure 11 : hématie en rouleaux .....   | 36 |
| Figure 12 : Technique de réalisation de biopsie ostéomédullaire .....   | 37 |
| Figure 13 : plasmocyte dans la moelle ( iconographie du laboratoire central d'hématologie : Pr A.MASRAR ).....  | 38 |
| Figure 14: 1. Plasmocyte avec une multinucléarité, 2. Plasmocyte avec un cytoplasme flammé, 3. Présence de corps de Russell, 4. Cellule de Mott ..... | 39 |
| Figure 15 Liste des principaux marqueurs cytogénétiques du myélome multiple et leur impact pronostique et/ou thérapeutique.....                       | 41 |
| Figure 16: Radiographie de profil du crâne montrant des lésions ostéolytiques multiples bien limitées , et les lacunes.....                           | 42 |
| Figure 17 : Scanner de la colonne vertébrale lombaire (reconstruction sagittale) montrant de multiples lésions ostéolytiques .....                    | 43 |
| Figure 18 : Histoire et évolution de l'allogreffe de CSH de 1957 à 2006 .....   | 67 |
| Figure 19 : Evolution du nombre de premières allogreffes en Europe entre 1990 à 2011 .....  | 68 |
| Figure 20 : Répartition des indications d'allogreffe en Europe en 2012 .....  | 70 |
| Figure 21 : Répartition des sources de greffon chez les patients allogreffés en Europe en 1990 et 2011 (rapport de l'EBMT).....                       | 73 |
| Figure 22 : Algorithme concernant le choix du donneur.....  | 76 |
| Figure 23 : Les étapes de l'allogreffe de CSH.....  | 77 |
| Figure 24 : Infections selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH .....  | 83 |
| Figure 25 : Facteurs associés à la non-prise de greffe.....   | 85 |
| Figure 26 : Cinétique de survenue de la GVH aigüe et de la GVH chronique .....  | 86 |
| Figure 27 : La réaction en chaîne de la GVHa selon Blazar et coll .....   | 89 |
| Figure 28 : Lésions de GVH aigüe cutanée .....  | 95 |
| Figure 29 : Lésions de GVH aigüe colique .....  | 96 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|  |     |
|--|-----|
| Tableau I : Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM. ....  | 11  |
| Tableau II : Réarrangements 14q32 et anomalie -13/13q- dans différents types de dysglobulinémie. 12  |     |
| Tableau III : Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple .....   | 21  |
| Tableau IV: classification de Salmon et Durie .....  | 48  |
| Tableau V: l'International Staging System (ISS) révisé selon l'IMWG .....  | 51  |
| Tableau VI : sources, modalité d'obtention et particularités des greffons.....   | 74  |
| Tableau VII : Classification de la GVH aiguë et chronique selon Filipovich et coll .....   | 87  |
| Tableau VIII : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë par organe .....  | 93  |
| Tableau IX : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë (Glucksberg). 94  |     |
| Tableau X : Score de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë selon<br>l'International Bone Marrow Transplant (IBMTR) .....                  | 94  |
| Tableau XI : Classification de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique .....   | 99  |
| Tableau XII :Comparaison des résultats cliniques de l'auto-HCT en tandem et de l'auto-HCT suivi de<br>l'allo-HCT RIC dans des essais prospectifs randomisés..... | 110 |
| Tableau XIII : Essais cliniques utilisant des cellules T modifiées par le récepteur d'antigène<br>chimérique (CAR) dans le myélome multiple .....                | 114 |



# *Sommaire*

|  |    |
|--|----|
| <i>Partie 1 : Myélome multiple</i> .....   | 1  |
| <b>I. Généralités</b> .....  | 2  |
| <b>II. Historique</b> .....  | 2  |
| <b>III. Epidémiologie</b> .....  | 5  |
| <b>IV. Physiopathologie</b> .....  | 7  |
| 1. Nature de la cellule souche tumorale .....  | 8  |
| 2. Origine de la cellule tumorale myélomateuse .....   | 9  |
| 3. Oncogenèse .....  | 10 |
| 4. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire.....                                    | 14 |
| 5. Remodelage osseux au cours du myélome multiple .....  | 15 |
| <b>V. Signes cliniques</b> .....   | 18 |
| 1. Circonstance de découverte.....   | 18 |
| 2. Alteration de l'état général.....   | 18 |
| 3. Manifestations osseuses .....   | 18 |
| Les douleurs osseuses .....  | 18 |
| Fractures osseuses et tassements vertébraux .....  | 19 |
| Plasmocytomes .....  | 20 |
| Les douleurs radiculaires.....   | 20 |
| Les arthropathies .....  | 21 |
| 4. L'atteinte rénales .....  | 21 |
| a. La tubulopathie myélomateuse.....   | 22 |
| b. L'amylose .....   | 22 |
| c. La maladie des dépôts non amyloïde d'immunoglobuline monoclonale ou maladie de Randall..... | 22 |
| d. syndrome de Fanconi.....  | 23 |
| 5. Les manifestations hématologiques .....   | 23 |
| <b>Anémie</b> .....  | 23 |
| La leucopénie et la thrombopénie .....   | 23 |
| Syndrome hémorragique .....  | 24 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
|       | Syndrome d'hyperviscosité.....   | 24 |
|       | Syndrome thromboembolique .....  | 25 |
| 6.    | L'atteinte neurologique .....  | 25 |
|       | Compression medulaire et/ou radiculaire .....                            | 26 |
|       | Les neuropathies périphériques.....                                      | 26 |
|       | Atteintes neurologiques centrales .....                                  | 26 |
| 7.    | Les infections .....   | 26 |
| VII.  | Signes Biologiques .....   | 27 |
| 1.    | La protidémie .....  | 27 |
| 2.    | EPP .....  | 27 |
| 3.    | L'immunofixation des protéines sériques .....                            | 28 |
| 4.    | Dosage ponderal .....  | 29 |
| 5.    | La protéinurie de Bence Jones .....                                      | 30 |
| 6.    | LA CRP.....  | 30 |
| 7.    | la $\beta$ 2-microglobuline .....  | 30 |
| 8.    | le t'aux d'albumine .....  | 32 |
| 9.    | La calcemie .....  | 32 |
| 10.   | L'insuffisance rénale.....   | 32 |
| 11.   | Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines ..... | 33 |
| 12.   | signes hématologiques.....   | 34 |
|       | La vitesse de sédimentation (VS) .....                                   | 34 |
|       | L'anémie.....  | 35 |
|       | Myélogramme .....  | 36 |
| a.    | Anomalies quantitatives .....  | 37 |
| b.    | Anomalie qualitative.....  | 38 |
| c.    | Examen cytogénétique .....   | 39 |
|       | Caryotype .....  | 39 |
| VIII. | Signes radiologiques .....   | 42 |
| 1.    | Radiologie conventionnelle .....   | 42 |
| 2.    | TDM.....   | 42 |
| 3.    | IRM.....   | 44 |

|   |  |    |
|---|--|----|
| 4.  | Imagerie par TEP .....   | 44 |
| IX.   | Critères diagnostic .....  | 45 |
| 1.  | Autres changements apportés par la nouvelle classification [93] .....          | 46 |
| X.  | Facteurs pronostiques .....  | 47 |
| 1.  | Les facteurs pronostiques liés à la masse tumorale .....                       | 47 |
| 2.  | La b2-microglobuline .....   | 49 |
| 3.  | Les facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone .....       | 49 |
| XI.   | Diagnostic différentiel.....   | 51 |
| 1.  | MGUS .....   | 51 |
| 2.  | Amyloïdose primaire .....  | 52 |
| 3.  | Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström.....          | 52 |
| 4.  | Maladies des chaînes lourdes .....   | 53 |
| 5.  | Plasmocytoses réactionnelles .....   | 53 |
| XII.  | Traitement .....   | 54 |
| XIII.   | Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....                          | 58 |
| 1.  | Phase d'induction .....  | 58 |
| 2.  | Administration de facteurs de croissance et recueil des cellules souches ..... | 58 |
| 3.  | Phase dite « d'intensification » et transfusion des cellules recueillies ..... | 59 |
| 4.  | Phase de consolidation et d'entretien .....                                    | 59 |
| XIV.  | Cas où le patient est en rechute ou réfractaire au traitement.....             | 60 |
| <i>Partie 2 : Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques.....</i> |  | 62 |
| I.  | Historique .....   | 64 |
| II.   | Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....         | 69 |
| III.  | Types d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....                  | 71 |
| 1.  | Les conditionnements .....   | 71 |
| 2.  | Le type de greffon.....  | 72 |
| 3.  | Origine de greffon.....  | 75 |
| IV.   | Les étapes de l'allogreffe.....  | 77 |
| 1.  | Transfusion des CSH et la phase d'aplasie .....                                | 77 |
| 2.  | La prise de greffe et le chimérisme.....                                       | 79 |
| 3.  | La reconstitution immunitaire .....  | 79 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>V. Effet bénéfique de l'allogreffe dans le traitement des hémopathies malignes « La réaction du greffon contre la leucémie (effet GvL) .....</b> | <b>80</b>  |
| <b>VI. Complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....</b>   | <b>81</b>  |
| <b>1. Complications infectieuses.....</b>   | <b>81</b>  |
| <b>2. Complications liées à la toxicité du traitement .....</b>   | <b>84</b>  |
| <b>3. Les conflits immunologiques .....</b>   | <b>84</b>  |
| a. La non-prise ou rejet de greffon .....   | 84         |
| b. Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) .....  | 85         |
| i. La maladie du greffon contre l'hôte aiguë .....  | 87         |
| .Physiopathologie .....   | 87         |
| I .2.Manifestations cliniques et histologique.....  | 92         |
| ii .1Physiopathologie .....   | 96         |
| ii .2 .Manifestations cliniques .....   | 98         |
| iii. Prise en charge de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique .....   | 99         |
| iii .1 .Prophylaxie .....   | 99         |
| iii .2.Traitement de la GVH aigue .....   | 100        |
| iii .3.Traitement de la GVH chronique .....   | 100        |
| <i>Partie 3 : Intérêt de l'allogreffe .....</i>   | <b>103</b> |
| <b>I. Greffe de cellules souches allogéniques pour le myélome multiple.....</b>   | <b>104</b> |
| <b>II. Transplantation de tige allogénique comme traitement initial.....</b>  | <b>106</b> |
| <b>III. Transplantation allogénique pour le traitement du myélome multiple récurrent.....</b>   | <b>106</b> |
| <b>IV. Les mini-greffes sont prometteuses pour les patients plus âgés atteints de myélome multiple</b>  | <b>107</b> |
| <b>V. Greffe autologue suivie de greffes allogéniques supérieures à deux greffes autologues dans le myélome multiple .....</b>                      | <b>109</b> |
| <b>VI. Intérêt de l'allogreffe dans le MM à haut risque.....</b>  | <b>111</b> |
| <b>VII. Stratégies pour améliorer le traitement .....</b>   | <b>112</b> |
| 1. Amélioration de l'immunité après les greffes de cellules souches.....  | 113        |
| 2. Cellules T avec récepteur d'antigène chimérique (CAR).....   | 113        |
| <i>Conclusion.....</i>  | <b>115</b> |
| <i>Résumés.....</i>   | <b>117</b> |
| <i>Bibliographie.....</i>   | <b>122</b> |



*Partie 1 :*  
*Myélome multiple*

## **I. Généralités:**

Le myélome multiple (MM) est une prolifération clonale de plasmocytes au niveau médullaire, sécrétant ou non, une immunoglobuline monoclonale [1].

C'est une maladie rare qui représente 1 % des tumeurs malignes, 80% des gammopathies monoclonales et 10 à 15 % des hémopathies malignes (2ème hémopathie maligne par ordre de fréquence).

Cliniquement le MM se traduit par des lésions osseuses, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale. Ces manifestations sont secondaires à l'envahissement médullaire par des plasmocytes tumoraux myélomateux sécrétant des IgM et à une forte production d'interleukine 6 (IL-6).

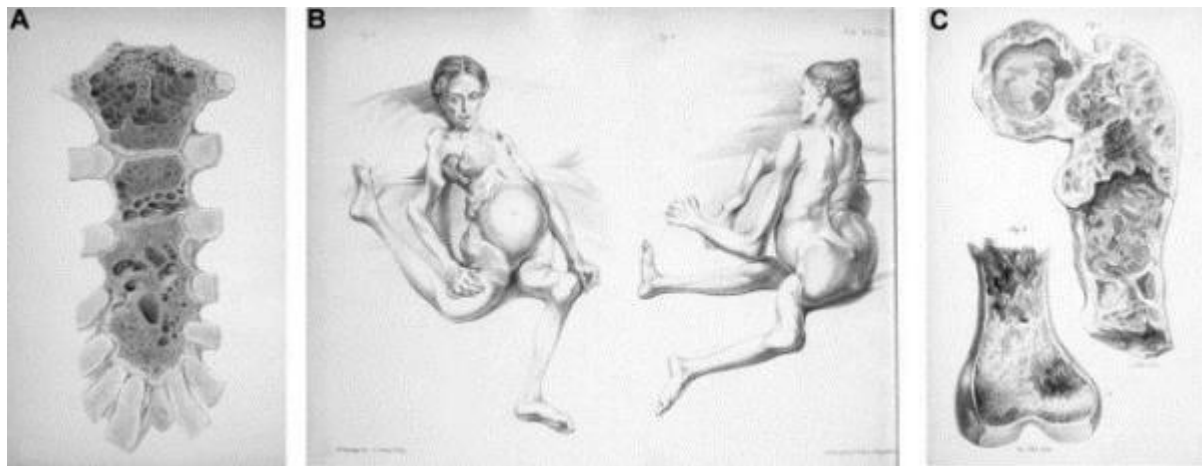
Poser le diagnostic positif de MM est le plus souvent aisé en confrontant les critères cliniques, radiologiques, biochimiques et cytologiques. Il repose sur l'association d'une plasmocytose médullaire dépassant 10%, d'un titre significatif d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou urines et de signes cliniques en liaison avec la prolifération plasmocytaire maligne.

## **II. Historique :**

Le premier cas vraisemblable de MM rapporté dans la littérature médicale date de 1844. Il s'agissait d'une patiente de 39 ans, Sara Newbury, qui présentait de multiples fractures osseuses associées à une grande asthénie. (Figure 1)

Son décès surviendra quelque temps après le début des symptômes et son autopsie, réalisée par les docteurs Solly et Mc Birkett, révélera une moelle

osseuse envahie par un « magma rougeâtre »[1] .



**Figure 1 : Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM. (A) Destruction osseuse dans le sternum ; (B) Représentation de la patiente avec des fractures multiples ; (C) Destruction osseuse dans le fémur**

Le second cas le plus connu concerne un dénommé Thomas Alexander McBean, âgé de 45 ans. Ce dernier souffrait de douleurs costales et d'œdèmes faisant suspecter un dysfonctionnement rénal. L'analyse de ses urines par le Dr Henri Bence-Jones a mis en évidence une substance protéique mystérieuse qui deviendra plus tard « la protéinurie de Bence Jones ». L'examen autopsique révélera par ailleurs la présence de fractures multiples et surtout une notion de « substance gélatineuse » à l'intérieur des os.

En 1875, le célèbre pathologiste Waldeyer individualisera pour la première fois les plasmocytes médullaires. Au 19eme siècle, des cas de MM seront régulièrement rapportés et le début du 20eme siècle sera marqué par l'apparition de différentes méthodes diagnostiques telles que le myélogramme, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse des protéines[2] . Sur le plan thérapeutique, les différents traitements, utilisés jusque dans les années

1960, n'ont eu qu'une efficacité anecdotique avant l'arrivée de l'association melphalan - prednisone qui restera, longtemps, la seule thérapeutique efficace. L'arrivée du concept d'intensification thérapeutique associée à l'autogreffe de cellules souches dans les années 90, et des nouvelles molécules dans les années 2000, va révolutionner l'arsenal thérapeutique ainsi que le pronostic des patients. (Figure 2)

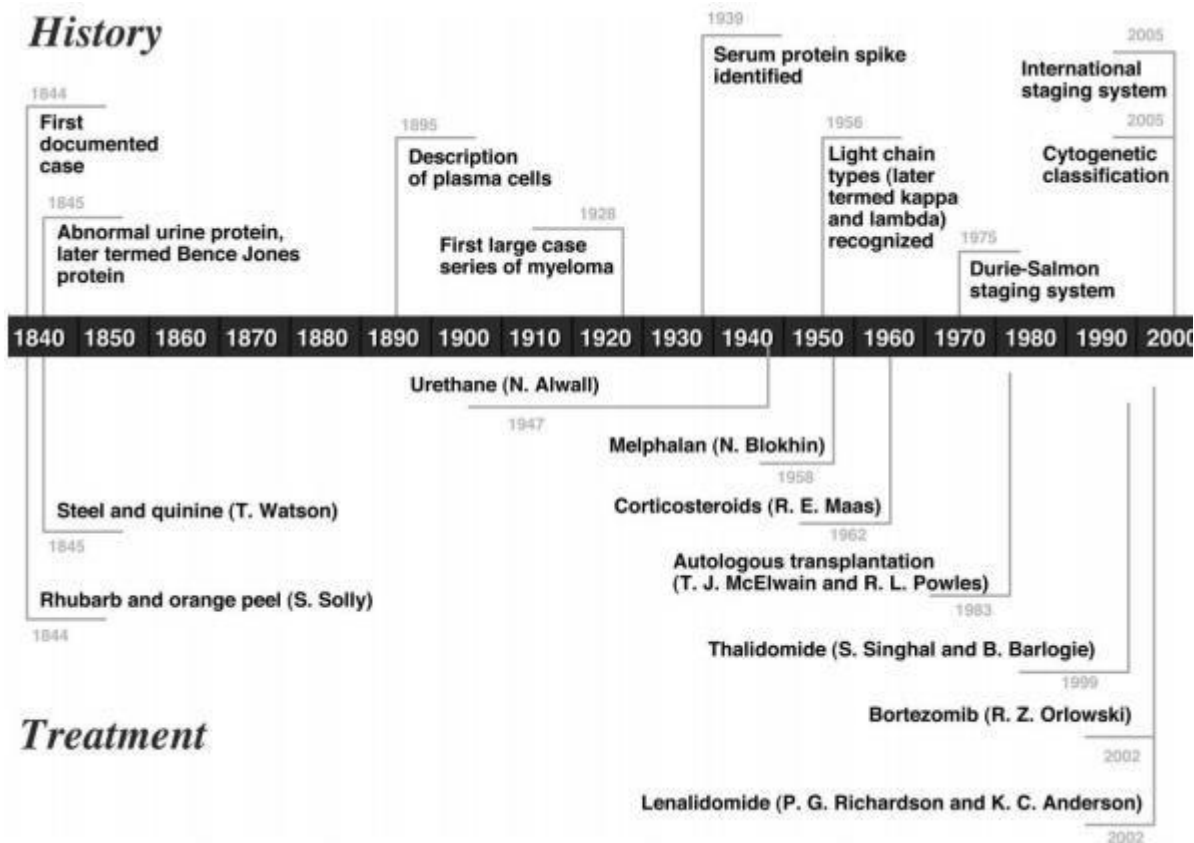


Figure 2 : Calendrier représentant l'histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd'hui [2]

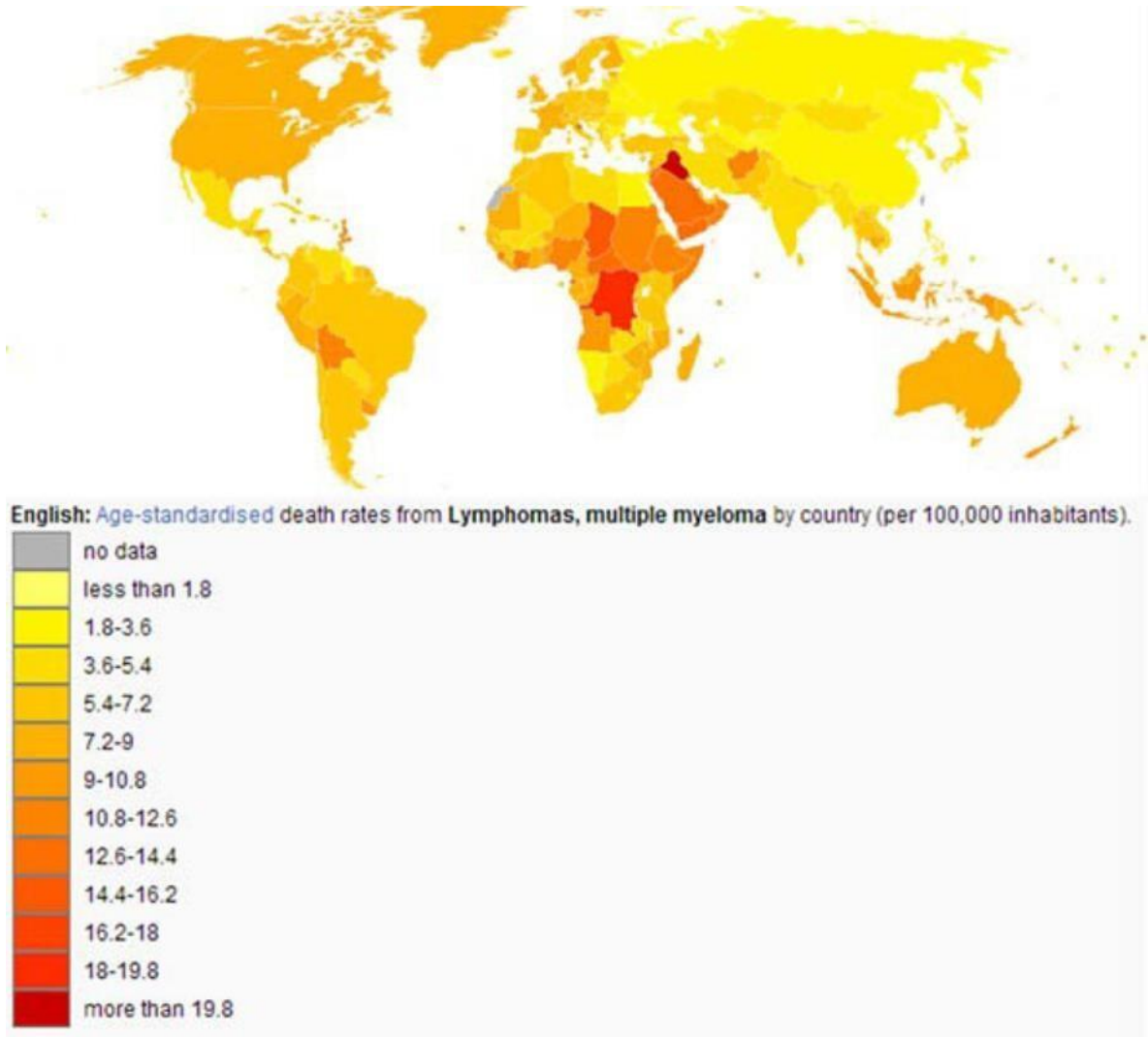
### III. Epidémiologie :

Le Myélome multiple représente jusqu'à 1% des cancers à l'échelle mondiale avec un taux de mortalité de 2%. Il occupe la deuxième place des hémopathies malignes aux Etats-Unis (après lymphome non hodgkinien).

En Europe, 21.420 nouveaux cas de MM par an et environ 15.000 décès liés au MM sont enregistrés d'après les statistiques du Réseau européen des registres des cancers. À tout moment plus de 77.000 patients en Europe sont en cours de traitement pour MM.

D'une manière générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge avec une prédominance masculine (le sexe ratio étant de 3/2). L'âge moyen est de 72 ans, mais se réduit à 65 ans dans les séries hospitalières; La survenue chez des adolescents et de jeunes adultes est rare.

Le risque de la maladie est plus élevé chez les Afros-Américains, alors qu'il est au plus faible chez les Asiatiques . Une étude a expliqué que l'incidence du myélome dans les Afros-Américains est 9,5v selon 100.000 personnes tandis que parmi les Américains Caucasiens, les tarifs est 4,1 selon 100.000vpersonnes. Dans la population d'Afro-Américain, le myélome est parmi les dix cancers principaux pour entraîner la mort.



**Figure 3 : Mortalité ajustée à l'âge par lymphomes et myélomes multiples pour 100 000 habitants 5**

Au Maroc, l'incidence n'est pas encore connue en raison de l'absence de registre national de pathologies tumorales. Cependant il existe un registre des cancers de Rabat et qui montre que l'incidence du MM, en 2005 était de 2.12 nouveaux cas par 100000 habitants chez les hommes, et de 0.94 nouveaux cas par 100000 habitants pour les femmes [6]

## IV. Physiopathologie

Le MM est une hémopathie maligne caractérisée par des plasmocytes clonaux envahissant la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale. La cellule à l'origine du MM est vraisemblablement dérivée des cellules B post germinatives ganglionnaires, présentant une ou plusieurs anomalies dans leur génome, mais qui peuvent encore migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocytes.

Il a été démontré que presque la totalité des cas de MM sont précédés d'un état «prémyelomateux » appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, caractérisé par une prolifération dans la moelle de cellules plasmocytaires clonales [3]. 1% des MGUS évolue vers un MM chaqueannée[4].

Au fil des années, divers aspects liés à la physiopathologie du MM ont été déterminés, notamment l'oncogenèse et le rôle de l'environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses.

Le MM est caractérisé par de nombreuses anomalies cytogénétiques complexes. Parmi ces anomalies, des translocations chromosomiques impliquant le locus des immunoglobulines à chaînes lourdes (IgH) situées sur le chromosome 14 (14q32) se produisent fréquemment, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire. Certaines de ces anomalies cytogénétiques représentent d'importants facteurs pronostiques que nous aborderons plus tard dans notre travail.

De plus, l'interaction des cellules du MM avec le micro environnement

joue un rôle primordial dans la pathogénèse.

## **1. Nature de la cellule souchetumorale**

La cellule tumorale du MM est reconnue comme étant un plasmocyte qui s'accumule dans la moelle osseuse.

Les plasmocytes sont des lymphocytes B, Ils trouvent généralement dans tous les tissus à l'exception du sang. Ce sont des cellules basophiles par présence de chromatine dans le noyau, sauf à proximité de leur noyau, région qui est nommée archoplasme.

Ces cellules sont des cellules productrices d'anticorps et constituent la dernière étape de la différenciation des lymphocytes B. Contrairement aux autres lymphocytes B qui présentent des anticorps à la surface de la membrane, les plasmocytes peuvent produire des anticorps solubles. Ainsi, elles sont incapables de se proliférer (contrairement aux autres stades d'activation lymphocytaire), et caractérisés par l'expression du CD138 ou syndecan-1 un récepteur de la matrice extracellulaire. Après maturation Les lymphocytes B migrent vers la moelle osseuse et la rate. Leur activation aura lieu suite à un contact avec l'antigène, où elles se différencient en plasmocytes responsables de la production des anticorps.

Les cellules tumorales du MM sont un phénotype de plasmoblaste, dont la principale caractéristique est la production et la sécrétion de protéines monoclonales dans le sang et / ou l'urine. 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 protéines dans le sang ou les urines.

Une fois la relation entre le taux de protéine et la quantité de myélome dans la moelle osseuse connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation

entre le taux d'une protéine particulière et la charge de la tumeur. Cette protéine monoclonale est parfois appelée protéine myélomateuse, para-protéine ou pic monoclonal. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect du tracé électrophorétique[5].

## **2. Origine de la cellule tumorale myélomateuse:**

La nature exacte des cellules responsables du MM reste incertaine. Comme c'est le cas pour de nombreuses tumeurs B, elle est probablement d'origine centrogerminative ou post-centrogerminative, c'est-à-dire secondaires à des mutations somatiques, de sélection et de commutation isotypique [6]. En effet, la protéine monoclonale impliquée est le plus souvent IgG (60% des cas) ou IgA (20% des cas), rarement IgD (1% à 2% des cas) et exceptionnellement une IgM. L'expression d'une Ig commutée constitue un argument fort en faveur du caractère post-centrogerminatif de la cellule [7].

La cellule tumorale myélomateuse est toujours apte à migrer dans la moelle osseuse, malgré les anomalies présentes dans son génome, et va se différencier en plasmocyte produisant une Ig. Chez le même patient, il existe des cellules myélomateuses de maturité différente. La fraction la moins mature de ces cellules (c'est-à-dire la partie proliférante) peut être capable de s'auto-renouveler, conduisant à l'expansion de clones malins. Cette hypothèse est étayée par l'existence d'un stade plasmoblastes hautement proliférant lors de la différenciation physiologique des plasmocytes[8]. Ainsi, la majorité des cellules myélomateuses vont former un compartiment où s'accumulent les cellules plasmocytaires matures, alimenté par un petit compartiment de plasmoblaste (cellules tumorales prolifératives)

Des lésions dans le génome des cellules B, touchant des régions spécifiques de l'ADN que sont la recombinaison VDJ, le switch de classe d'Ig, ou l'hypermutation somatique peuvent être impliqués dans la cause de la prolifération des plasmocytes malins. Ces erreurs peuvent conduire à des réarrangements chromosomiques dont la résultante est une activité cellulaire anormale traduisant la malignité.

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

### **3. Oncogenèse**

Le myélome multiple est causé par plusieurs événements cancérogènes dans la lignée des lymphocytes B, et IL-6 y joue un rôle vital, car il induit la différenciation des cellules B en plasmocytes tumoraux et inhibe leur apoptose. L'une des caractéristiques du MM est l'existence d'un grand nombre d'anomalies cytogénétiques complexes, qu'elles soient numériques ou structurelles, contribuent sans aucun doute à sa résistance au traitement. [9].

**Tableau 1 : Incidence des principales anomalies chromosomiques dans les MGUS et le MM [10].**

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

Parmi ces anomalies, des translocations chromosomiques impliquant le locus des immunoglobulines à chaînes lourdes (IgH) sur le chromosome 14 (14q32) se produisent fréquemment, entraînant une expression anormale de gènes situés dans la zone de cassure du chromosome partenaire[11]. Ce chromosome a une grande variabilité, ce qui prouve en soi l'hétérogénéité de la tumeur, mais il existe principalement deux types de translocations, la t(11; 14) (q13; q32) chez 15 % des patients, avec dysrégulation de la cycline, et la t(4 ; 14)(p16 ; q32) chez 10 % des patients, avec surexpression du récepteur 3 pour le FGFR3( fibroblast growth factor) et de MMSET [9, 12]. Il y'a d'autres translocations plus rares telles que la t(14 ; 16)(q32 ; q23) impliquant le locus c-maf et la t(6 ; 14)(p21 ; q32) avec surexpression de la cycline D3. Les anomalies de c-myc sont courante, mais rarement issues de la classique t(8 ; 14)(q24 ; q32) qui est un événement tardif .dans la progression du MM[9].

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 un taux de b2-microglobuline (b2m) sérique élevée. En revanche, les patients sans réarrangement 14q32 sont majoritairement sans -13/13q-, d'isotype G avec un taux de B2m sérique bas [11]. La répartition des principaux réarrangements 14q32 et des anomalies -13/13q- a été étudiée dans une série de 901 patients présentant une dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée, un MM symptomatique, un MM indolent ou une leucémie à plasmocytes primitive (tableau II) [11]. Les réarrangements 14q32 peuvent être observés dès le stade de MGUS [monoclonal gammopathy of undetermined significance] avec, en particulier une incidence de translocation t(11 ; 14)(q13 ; q32) identique dans les deux groupes[13].

**Tableau 2 : Réarrangements 14q32 et anomalie -13/13q- dans différents types de dysglobulinémie[11]**

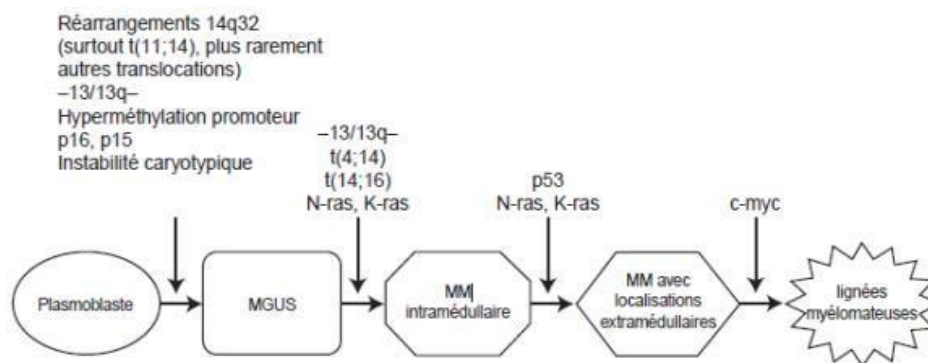
|  |                              |                |                             |
|--|------------------------------|----------------|-----------------------------|
| <b>Réarrangement 14q32<sup>(1)</sup></b> | 87/181 (48 %) <sup>(2)</sup> | 477/653 (73 %) | 38/45 (84 %)                |
| <b>t(11 ; 14)</b>                        | 28/186 (15 %)                | 105/669 (16 %) | 15/46 (33 %) <sup>(2)</sup> |
| <b>t(4 ; 14)</b>                         | 4/186 (2 %) <sup>(2)</sup>   | 68/669 (10 %)  | 6/46 (13 %)                 |
| <b>t(14 ; 16)</b>                        | 1/186 (< 1 %)                | 14/669 (2 %)   | 5/46 (11 %) <sup>(2)</sup>  |
| <b>-13/13q-</b>                          | 42/186 (23 %) <sup>(2)</sup> | 288/669 (43 %) | 32/46 (70 %) <sup>(2)</sup> |

MGUS : dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée ; MM : myélome multiple symptomatique.

(1) : patients avec monosomie 14 exclus de l'analyse.

(2) : différences statistiquement significatives avec le groupe MM.

D'autres anomalies moléculaires ont été rapportées, telles des mutations (ras, p53), des méthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16) ou la phosphorylation d'un oncogène (STAT3). Au moment du diagnostic, 10 à 40% des patients et 70% des patients en rechute présentent des mutations activatrices dans les codons 12, 13 ou 61 des gènes K-ras et N-ras[14] . Elles sont associées à des masses tumorales importantes et constituent des facteurs de mauvais pronostic de survie[15] . Elles ont été considérées comme des événements moléculaires tardifs pendant longtemps, mais une étude récente a révélé que les mutations du codon N-ras 61 (12% à 100%) chez tous les patients testés à l'aide de techniques sensibles [16]. Les gènes p16 et p15 sont souvent inactivés en raison de l'hyperméthylation de leurs promoteurs, ce qui est considéré comme un événement précoce [17] Les mutations sur le gène de la p53 sont retrouvées chez 2 à 20 % des patients, et sont liées à un stade tardif de la maladie [18]. 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 (figure 4)[9, 13] . Récemment, les premiers résultats d'études de profilage d'expression génique ont été rapportés, et il est supposé que ces résultats indiquent une nouvelle classification génétique et pronostique du MM[19,20].



**Figure 4 : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires [11].**

#### **4. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire**

L'interleukine 6 (IL 6) joue un rôle important dans la physiopathologie du MM. C'est un facteur de croissance et de survie des plasmocytes malins [21]. Elle provient de l'environnement médullaire et fonctionne par l'intermédiaire d'un récepteur formé de deux sous-unités (chaîne a ou gp80, et chaîne b ou gp130), responsables de la transduction du signal. Sous épissage alternatif ou par l'action de métalloprotéinases la chaîne a se clive et produit une forme soluble agoniste du récepteur de l'IL 6 [22]. Après liaison de l'IL 6 à la gp80, la gp130 se recentre et l'agrégation des récepteurs entraîne l'activation de plusieurs voies de transduction, y compris JAK / STAT et Ras / MAPK. L'insulin growth factor 1 (IGF-1) est un autre facteur essentiel à la prolifération des cellules myélomateuses et les protègent de l'apoptose induite par la dexaméthasone [23]. Le compartiment médullaire est un environnement essentiel pour le développement des cellules myélomateuses, leur maturation dépend des cellules stromales médullaires qui induisent la maturation des précurseurs tumoraux in vitro, et les cellules malignes peuvent stimuler les cellules stromales pour produire de l'IL6 [24, 25].

L'interaction entre les cellules myélomateuses et l'environnement de la moelle osseuse implique un contact cellulaire, en particulier la fibronectine des cellules stromales et l'intégrine VLA-4 des cellules myélomateuses et des cytokines. Les défauts d'apoptose sont plus impliqués dans l'accumulation de plasmocytes dans la moelle osseuse qu'une prolifération élevée, et implique l'expression des protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2, en particulier

Mcl-1, facteur de survie essentiel des cellules myélomateuses [26] . Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est aussi produit par les cellules tumorales et stromales et entraine l'augmentation de l'angiogenèse dans la moelle osseuse, la croissance et la migration des cellules myélomateuses [27].

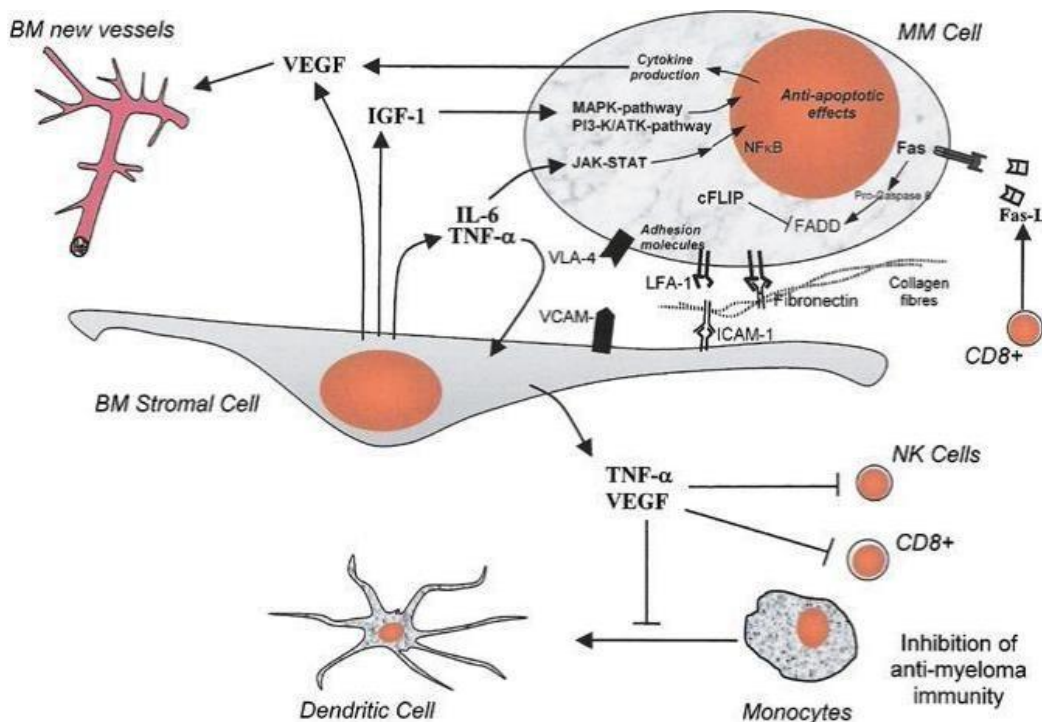


Figure 5: Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire [28]

## 5. Remodelage osseux au cours du myélomemultiple

Le remodelage osseux est un phénomène caractéristique du MM. ce phénomène est précoce et absent dans les MGUS et présent dans les MM débutant, même plusieurs années avant le début de la symptomatologie [30, 31]. L'association de l'augmentation de l'activité de résorption des ostéoclastes à proximité des plasmocytes tumoraux et de l'inhibition de la formation osseuse entraîne est responsable de l'ostéolyse [29].

La résorption osseuse excessive désigne en fait l'augmentation du recrutement des ostéoclastes, leur différenciation, et une augmentation de leur activité résorptive. La découverte d'une molécule appelée TRANCE ou OPG du système ostéoprotégerine ((OPG)/RANK/RANKL) représente un progrès important dans la compréhension de l'ostéopathie du MM[32], il a été prouvé que ce système OPG / RANKL est impliqué dans l'ostéolyse. L'expression de la molécule RANKL par les pré-ostéoblastes et la liaison au récepteur RANK présent sur les ostéoclastes augmente leur activité. Certaines études ont démontré que les plasmocytes tumoraux peuvent entraîner une augmentation de RANKL et une diminution de la production d'OPG par les préostéoblastes et les cellules stromales. L'intégrine VLA-4 joue un rôle dans ces phénomènes. Des biopsies ostéomédullaires chez les malades atteints de MM objectivent le déséquilibre du système OPG/RANKL dans les cellules de l'environnement osseux [33]. Des expériences réalisées montrent que le traitement par l'OPG recombinante peut prévenir le développement des lésions lytiques chez des souris recevant par injection les cellules myélomateuses 5T2MM[34].

D'autres cytokines et protéases, notamment la MIP-1a (macrophage inhibitor protein-1 $\alpha$ ) et les matrixines (ou métalloprotéinases de la matrice, MMP) sont également impliqués dans la résorption osseuse[35]. L'utilisation de la molécule antisens MIP-1a dans le modèle cellulaire ARH-77 injecté chez des souris immunodéficientes (SCID) a prouvé que cette molécule est impliquée dans l'apparition de lésions ostéolytiques [36]. La MMP peut être impliquée dans l'initiation de la résorption osseuse et de la diffusion extramédullaire. Les cellules myélomateuses induisent les cellules stromales à produire la MMP-1, à



## **V. Signes cliniques**

### **1. Circonstance de découverte:**

La découverte de la maladie est fortuite. le diagnostic est souvent posé après les résultats d'un examen de routine, par exemple lors d'une électrophorèse des protéines sériques, d'une exploration d'une anémie ou une accélération de la VS.

### **2. Altération de l'état général:**

C'est un signe fréquent mais non spécifique de la maladie, les malades présentent une asthénie, une anorexie et éventuellement un amaigrissement.

Ce signe est particulièrement alarmant chez les sujets âgés présentant des douleurs osseuses.

Chez une minorité des malades, une fièvre prolongée d'origine inexpliquée peut parfois être révélatrice de la maladie .[39]

### **3. Manifestations osseuses :**

L'atteinte osseuse est présente chez environ 80 % des patients au diagnostic. Sa physiopathologie est celle d'une hyperrésorption osseuse maligne ostéoclastique médiée par les plasmocytes tumoraux, qui inhibent par ailleurs les ostéoblastes. Elle fait du MM une maladie douloureuse, handicapante, se compliquant volontiers de fractures, dites « spontanées » ou « pathologiques » car survenant sans notion d'effort ou lors d'un effort minime. [40]

#### **Les douleurs osseuses :**

Ces douleurs touchent majoritairement le squelette axial au niveau du rachis où les lésions sont très évocatrices, au niveau du gril costal et du sternum ou des os longs.

Elles sont caractérisées par un début brutal, rarement nocturne, et aggravées lors des mouvements ou le port de lourdes charges, et ne sont pas soulagées par la prise d'antalgiques ou par une position de repos.

### **Fractures osseuses et tassements vertébraux**

L'atteinte squelettique est la complication clinique majeure au cours des myélomes multiples avec une part non négligeable pour les fractures pathologiques [41].

Au cours de l'évolution de la maladie, les fractures pathologiques sont fréquentes, spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Elles surviennent au niveau des os longs (humérus, fémur), des côtes, du sternum et surtout du rachis [42].

L'atteinte vertébrale dans le myélome multiple est estimée à 70%, touchant principalement le rachis dorsolombaire avec 80% des atteintes situées entre les niveaux D6 et L4 et 50% des atteintes entre D11 et L1 [43]

Parmi ces atteintes vertébrales, dans 10 à 15% des cas il existe une compression médullaire ou radiculaire, comportant un risque neurologique. Ces atteintes se caractérisent par une déminéralisation osseuse diffuse ou locale, des lésions lytiques pouvant évoluer vers un tassement vertébral ou encore une épидурite.[44]

### **Plasmocytomes :**

Le myélome est une maladie caractérisée par le développement dans le squelette de multiples tumeurs ostéolytiques à plasmocytes (plasmocytomes) sécrétant dans 80 % des cas une immunoglobuline unique monoclonale, soit de type G (deux tiers des cas), soit du type A (un tiers des cas)[45].

Elles sont souvent indolores ou peu sensibles, doivent être systématiquement recherchées, toute tuméfaction osseuse qui dure doit faire penser au myélome.

Elles sont parfois palpables sur les clavicules, le grill costal, le crâne, les os iliaques et les omoplates [46]

### **Les douleurs radiculaires :**

Elles doivent faire rechercher systématiquement une compression médullaire compliquant un envahissement épидурal.

La principale cause de compression médullaire dans le myélome multiple est une lésion vertébrale primitive qui se prolonge dans le canal médullaire[47], l'atteinte de la région lombaire se manifeste sous forme de sciatique ou de cruralgie rebelles au traitement, elles doivent faire rechercher un syndrome de la queue de cheval.[48]

## Les arthropathies

La survenue d'arthropathies destructrices au cours du myélome multiple est rare. Elle peut simuler une polyarthrite rhumatoïde séronégative. Les principales étiologies sont dominées par l'amylose et la chondrocalcinose.[49]

### 4. L'atteinte rénales:

Cause majeure de morbidité au même titre que les lésions osseuses, l'atteinte rénale est observée chez environ la moitié des patients atteints de MM. Elle est due à la production excessive de chaînes légères libres d'immunoglobuline monoclonales. Ces chaînes légères sont éliminées du sang par les reins. Au cours de ce processus d'élimination, ces protéines peuvent s'accumuler et endommager les différentes structures du rein et entraîner ainsi une diminution voire une altération de la fonction rénale.

*Il existe plusieurs types d'atteinte rénale :*

**Tableau 3 Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple [51]**

|                    |                                   |  |
|--------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Pré-rénale</b>  | Insuffisance rénale fonctionnelle | Déshydratation extracellulaire dans un contexte d'hypercalcémie ou de pertes digestives      |
| <b>Rénale</b>      | Atteinte tubulaire                | - Néphropathie à cylindres myélomateux<br>- Nécrose tubulaire aiguë<br>- Syndrome de Fanconi |
|                    | Atteinte glomérulaire             | - Amylose AL<br>- Syndrome de Randall<br>- Cryoglobulinémies de type I ou II                 |
| <b>Post-rénale</b> | Atteinte obstructive              | Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)   |

### **a. La tubulopathie myélomateuse :**

C'est la complication rénale la plus fréquente du myélome, liée à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale dans la lumière des tubules rénaux. La tubulopathie myélomateuse complique les myélomes avec élimination urinaire de chaînes légères : c'est la première cause d'insuffisance rénale aiguë et chronique chez le patient atteint de myélome. Il existe presque toujours un facteur déclenchant qui augmente la concentration en chaînes légères libres dans l'urine primitive, et favorisera la précipitation des chaînes légères dans les tubules rénaux (déshydratation, infection, hypercalcémie, médicament néphrotoxique : AINS, aminosides, produit de contraste iodé)[50].

### **b. L'amylose :**

L'amylose affecte 10 à 15 % des cas environ. Elle entraîne des atteintes rénales (syndrome néphrotique), cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), digestives (macroglossie, hémorragies), neurologiques (canal carpien, neuropathies périphériques) et hématologiques (déficit acquis en facteur X). Le pronostic est sombre[51].

### **c. La maladie des dépôts non amyloïde d'immunoglobuline monoclonale ou maladie de Randall:**

La maladie de Randall est une maladie systémique ressemblant à l'amylose AL pouvant atteindre de nombreux organes et, plus particulièrement, le rein.[52]

L'atteinte glomérulaire se caractérise par des dépôts monotypiques de chaînes légères, ou plus rarement de chaînes lourdes, le long des membranes basales des glomérules et de nombreux tissus. [51]

#### **d. Syndrome de Fanconi:**

Le syndrome de Fanconi est une manifestation rare secondaire à un défaut de réabsorption au niveau du tube proximal. De ce fait, les chaînes légères sont accumulées et ne sont pas dégradées dans les lysosomes. Alors, on observe des microcristaux constitués de chaînes légères d'immunoglobulines monotypiques dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales.

#### **5. Les manifestations hématologiques:**

La conséquence de l'infiltration médullaire est double :

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

#### **Anémie:**

Une anémie est très fréquente au moment du diagnostic et quasi constante en phase avancée de la maladie. Son origine est multifactorielle, liée à l'infiltration médullaire tumorale, à une augmentation de cytokines inflammatoires inhibant l'érythropoïèse ainsi qu'à une production insuffisante d'érythropoïétine [51].

#### **La leucopénie et la thrombopénie**

La leucopénie et la thrombopénie sont rares (8—10 %) mais aggravent le pronostic, reflétant une importante masse tumorale [53]. Ils peuvent se manifester cliniquement par des saignements à répétition (à un stade tardif de la

maladie), une sévérité et vulnérabilité vis-à-vis les infections virales,

bactériennes et parasitaires.

### **Syndrome hémorragique :**

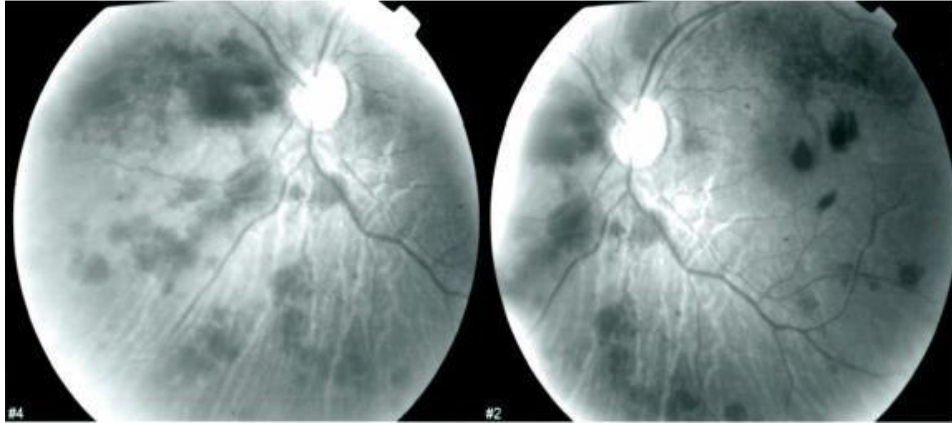
Principalement cutanéomuqueux , parfois peut se manifester par des hémorragies rétiniennes décelés par un examen au fond d'œil , ou des hémorragies digestives .

Les causes les plus importantes sont :

- La thrombopénie: c'est la principale cause, elle est d'origine centrale, secondaire à l'infiltration plasmocytaire médullaire ou au traitement[54].
- La thrombopathie : c'est un déficit qualitatif des plaquettes, la liaison de l'Ig monoclonale aux plaquettes diminue leur adhésion[55].
- La présence d'un anticoagulant circulant dirigé contre le facteur VIII.
- Et le déficit en facteur X.

### **Syndrome d'hyperviscosité:**

Le syndrome d'hyperviscosité plasmatique (SHV) est une urgence thérapeutique médicale dont le diagnostic est suspecté en présence de la triade associant des troubles neurologiques, sensoriels et des manifestations hémorragiques. Le diagnostic est confirmé par la mesure de la viscosité plasmatique à l'aide d'un viscosimètre. Dans un contexte évocateur, la réalisation d'un fond d'œil peut s'y substituer, les anomalies observées étant directement corrélées à l'élévation de la viscosité.[56]



**Figure 7 : Fond d'œil avec angiographie à la fluorescéine : dilatations veineuses, nombreuses hémorragies rétiniennes disséminées.**

### **Syndrome thromboembolique:**

L'incidence de la MTEV symptomatique chez les patients atteints d'un MM est d'environ 7 à 9 %, surtout pendant les six premiers mois après le diagnostic et l'initiation du traitement [57].

Le syndrome thromboembolique est secondaire à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux, l'âge avancé des patients, la présence d'une immunoglobuline aux caractères pro thrombotiques, l'utilisation de facteur de croissance érythropoïétique.

### **6. L'atteinte neurologique:**

Les complications neurologiques inaugurant le tableau clinique dans 14% des cas .Il s'agit habituellement de compression médullaire et radiculaire, rarement de neuropathies périphériques et exceptionnellement d'atteintes neurologiques centrales[58].

### **Compression médullaire et/ou radiculaire :**

La principale cause de compression médullaire dans le myélome multiple est une lésion vertébrale primitive qui se prolonge dans le canal médullaire [47].

Les tassements vertébraux sont parfois responsables de compression médullaire et /ou radiculaire.

Ce type d'atteinte neurologique altère lourdement la qualité de vie des malades et aggrave leur pronostic.

### **Les neuropathies périphériques:**

Ces atteintes sont rares, et peuvent être provoquées par des dépôts myéliniques d'immunoglobulines [59], une infiltration cellulaire ou une fibrose de l'endonèvre, ou bien encore par une atteinte amyloïde associée à une pathologie myélomateuse [60].

Les neuropathies périphériques sont essentiellement distales sensitivo-motrices [61].

### **Atteintes neurologiques centrales:**

Il sont très rares , l'apparition de troubles neurologiques à type d'encéphalopathie au cours du myélome doit faire réaliser une IRM et un EEG après exclusion des causes classiques d'encéphalopathie (insuffisance rénale, hypercalcémie, surdosage médicamenteux, hyperammoniémie)[62]

## **7. Les infections:**

Peuvent être révélatrice de la maladie , la fréquence des infections au cours du myélome multiple aggrave le pronostic des malades et augmente la mortalité, d'où l'intérêt d'une bonne prise en charge thérapeutique avec lutte contre tous les facteurs de risque infectieux sans oublier la vaccination chez ces patients.[63]

## VII. Signes Biologiques :

### 1. La protidémie:

La protidémie totale est généralement élevée, du fait de l'existence d'une IgM, mais elle n'est pas constante. Elle peut être supérieure à 100 g/l. Toutefois, la protidémie peut être normale voire abaissée, cette hypoprotidémie paradoxale se voit surtout dans les MCL qui se caractérise par une diminution de la synthèse des immunoglobulines polyclonales et de l'albumine.

### 2 EPP

Un examen d'électrophorèse des protéines est obligatoire afin d'analyser le mélange des immunoglobulines dans le sang, en cherchant un pic monoclonal.

Deux techniques d'électrophorèse des protéines sériques et urinaire sont disponibles :

- L'électrophorèse en gel d'agarose.
- L'électrophorèse capillaire.

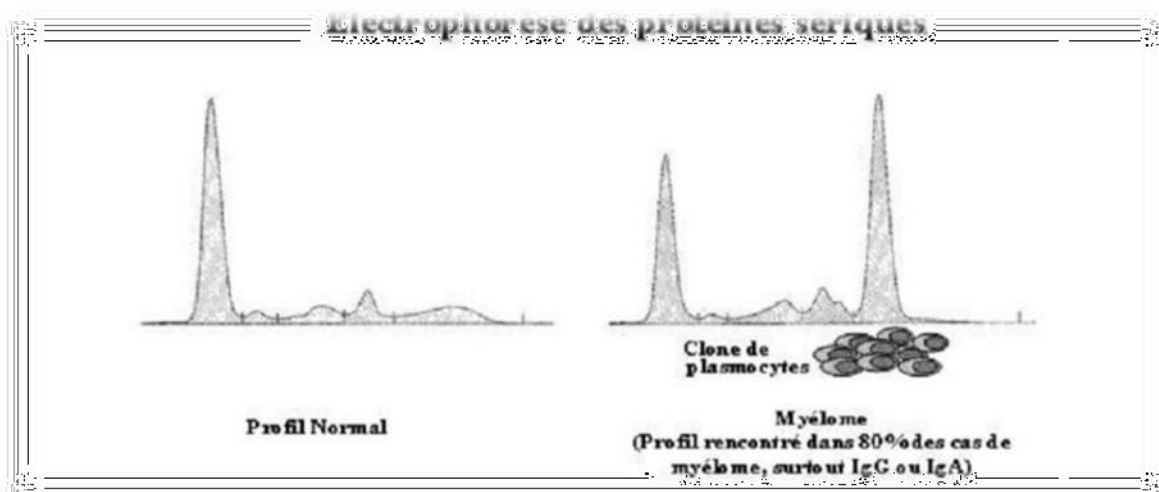
Le but de ce test est de rechercher des protéines monoclonales (immunoglobulines) en analysant le sérum et l'urine. L'EPP est le seul test qui peut confirmer la monoclonalité sans aucune ambiguïté.

L'EPP met en évidence cinq ou six fractions protéiques : Albumine ,  $\alpha$ -1 globulines et  $\alpha$ -2 globulines,  $\gamma$ -globuline ,  $\beta$ -globulines

Au cours d'électrophorèse sériques, les  $\gamma$ -globuline migrent après les alpha et  $\beta$ -globulines . Si l'immunité humorale est faible, ils diminueront, en cas d'inflammation ou d'infection et de cirrhose hépatique, ils augmenteront.[64]

Dans 80% des cas, l'EPS met en évidence un pic (une bande) à base étroite correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA, migrant le plus souvent dans la zone des gamma-globulines, parfois des bêta-globulines, plus rarement des  $\alpha_2$ -globulines. Ce pic contraste avec une baisse des immunoglobulines normales apparentes à l'électrophorèse, et confirmée par le dosage, par immunodiffusion radiale. Dans certaines variétés du myélome multiple, tel que le myélome à chaînes légères, le pic n'existe pas sur l'EPS. Une hypogammaglobulinémie sévère est la seule anomalie sérique pouvant être détectée.

**Figure 8: Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple**



### 3. L'immunofixation des protéines sériques:

L'immunofixation des protéines est une technique immunochimique connue depuis 1969[65], après le principe de l'électrophorèse des protéines, connu depuis les premiers travaux de Tiselius dans les années 1930 [66].

Il s'agit d'une technique qualitative utilisée pour détecter et identifier les immunoglobulines monoclonales dans le sang, l'urine et éventuellement le liquide céphalo-rachidien. L'homogénéité structurale des molécules constituant l'immunoglobuline monoclonale implique une homogénéité de charge électrique, d'où une mobilité électrophorétique étroite propre à chaque immunoglobuline monoclonale. Cette propriété biochimique est à la base de diverses techniques actuellement utilisées pour distinguer l'immunoglobuline monoclonale des immunoglobulines polyclonales normales.

L'immunofixation est indiquée en cas de découverte d'un pic à base étroite à l'électrophorèse migrant dans la zone des  $\gamma$ ,  $\beta$ , ou  $\alpha_2$  globulines, d'une hypogammaglobulinémie, ou devant des renseignements cliniques orientant vers une gammopathie monoclonale chez un patient en cas d'une électrophorèse des protéines normale.

Elle permet d'identifier la protéine monoclonale par sa lourde chaîne (G, A) et sa légère chaîne ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ). Elle permet aussi de préciser le type de la chaîne légère associée, le type kappa est deux fois plus fréquent que le type lambda. Enfin, elle visualise le déficit en Ig normale associée [67].

#### **4 Dosage pondéral**

Le dosage pondéral des immunoglobulines, objective l'élévation de l'immunoglobuline monoclonale et surtout l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Il est nécessaire pour compléter l'EPS.

Ce dosage est réalisé par une technique immunochimique pour des CLL ( $\kappa$  et  $\lambda$ ), ce qui permet le calcul du rapport  $\kappa/\lambda$ , perturbé en cas de

présence de chaînes légères libres.

## **5. La protéinurie de BenceJones**

La protéine de Bence-Jones est une protéine monoclonale de globuline présente dans le sang ou l'urine, ayant un poids moléculaire de 22-24 KDa[68]. Elle est formé de chaînes légères libres monoclonales d'immunoglobulines, d'isotype kappa ( $\kappa$ ) ou Lambda ( $\lambda$ ).

La recherche de cette protéinurie se fait actuellement par une immunofixation ou par une électrophorèse des protéines urinaires .

## **6 LACRP**

La protéine C-réactive (CRP) est un biomarqueur de l'inflammation et est largement utilisée dans la pratique quotidienne dans tous les domaines de la médecine. Connue depuis 1930, cette protéine est produite par le foie, parmi les protéines précoces de l'inflammation, sous l'influence du stress cytokinique, en particulier l'interleukine 6 [69]. Au cours du myélome multiple, sa concentration sérique est proportionnelle à la survie et à l'activité proliférative des cellules myélomateuses[70], elle est souvent augmentée dans cette maladie, le risque de décès est multiplié par 1,7 si son taux initiale est supérieure à 6 mg/l [71].

## **7. La $\beta$ 2-microglobuline**

La  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2-M) est un polypeptide de faible masse moléculaire (11 800 Da) qui existe sous une forme libre et une forme liée aux membranes des cellules (chaîne légère des molécules HLA de classe I). Ce polypeptide joue un rôle important dans le système immunitaire et dans la prévention de l'apparition de cellules cancéreuses[72], La  $\beta$ 2-M est un marqueur de première intention dans le myélome multiple et les lymphopathies B

malignes[72].

Il existe une relation entre le taux de  $\beta_2$ -microglobuline et la survie dans le myélome multiple. De nombreux auteurs ont confirmé son rôle de facteur pronostique indépendant. L'essai de la MRC (Medical Research Council) [73] a défini trois groupes de pronostic :

bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux de bêta2-microglobuline (inférieur à 4 mg/l, 4 à 8 mg/l et plus de 8 mg/l).

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, le plus significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale, utilisable en l'absence de gammopathie monoclonale.

|                        | Nombre patients | $\beta_2$ -microglobuline <sup>a</sup> (mg/l) | Médiane de survie(mois) |
|------------------------|-----------------|---|-------------------------|
| Greipp et al. (1988)   | 55              | < 4   | 43                      |
|                        | 45              | > 4   | 12                      |
|                        | 55              | <6  | 52                      |
|                        | 45              | > 6   | 12                      |
| Bataille et al. (1984) | 24              | < 6   | 52**                    |
|                        | 76              | > 6   | 18                      |
| Durie et al. (1990)    | 322             | < 6   | 36***                   |
|                        | 225             | > 6   | 23                      |

\*\* $p < 0,0005$ , \*\*\* $p < 0,0001$ .

<sup>a</sup> Valeur de la  $\beta_2$ -microglobuline non corrigée par la créatinine.

**Figure 9: corrélation entre le taux de beta 2 microglobuline et la survie dans le myélome multiple**

## **8. Le t'aux d'albumine:**

Il fait parti des facteurs pronostic de la maladie l'un des paramètres constituant le score de l'ISS.

L'hypoalbuminémie est liée à une inhibition de la synthèse de l'albumine par l'IL6 au niveau hépatique[74], La survie est de 18 mois si l'albuminémie est supérieure à 35 g/l, 16 mois si elle est entre 25 et 34,9 g/l et 13 mois si elle est comprise entre 14 et 24,9g/l.

## **9. La calcémie:**

Lors du myélome, l'hypercalcémie est présente dans environ 30 % des cas et est souvent aggravée par une atteinte rénale myélomateuse , c'est une complication fréquente de la maladie , reflétant l'importance de la résorption osseuse , elle se manifeste cliniquement par des troubles digestifs , neurologiques , cardiovasculaires et métabolique.

## **10. L'insuffisance rénale:**

Une insuffisance rénale est observée dans la moitié des cas. Elle est la conséquence d'une tubulopathie secondaire à la toxicité des chaînes légères d'immunoglobulines, ce qui aggrave le pronostic du myélome.

L'IR elle est associée à une mortalité et à une morbidité plus élevée [75, 76].

## **11. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines.**

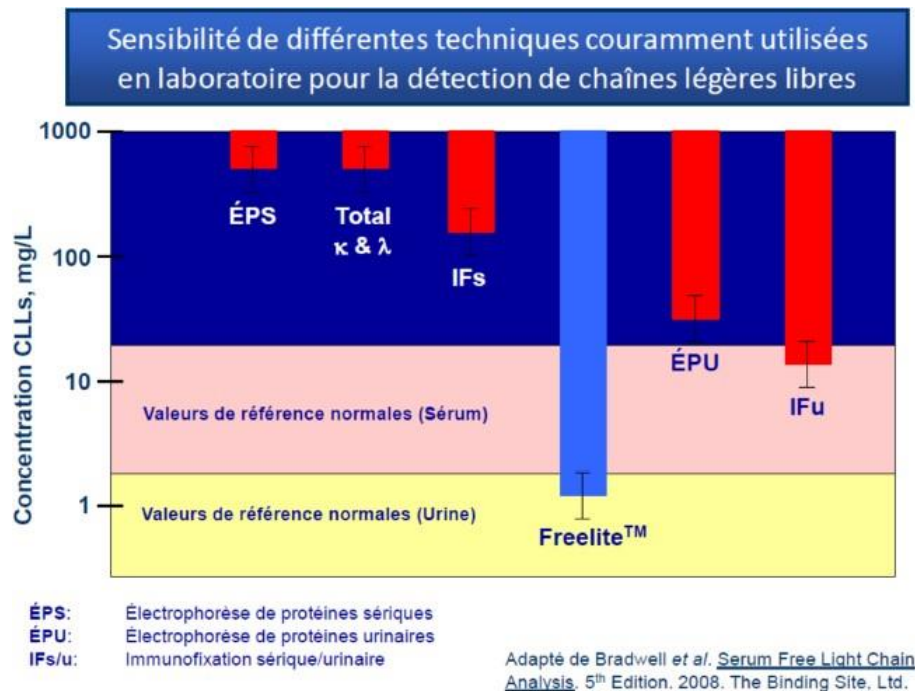
**Au cours de la synthèse des immunoglobulines par les plasmocytes, les chaînes légères (CL) sont produites en parallèle des chaînes lourdes (CH) permettant ainsi la constitution de l'Ig fonctionnelle : 2 CH identiques définissant la classe (IgG, A, M, D ou E) associées à 2 CL identiques ( kappa et lambda ) [77]**

**Physiologiquement, il existe un léger excès de synthèse de CLL, et les CLL vont être éliminées par le rein. Mais en situation pathologique, du fait de la prolifération plasmocytaire, il y aura une production en excès de ces CLL : Si la prolifération est MONOCLONALE (myélomes), un seul type de CL sera produit en excès et les CLL seront monoclonales. [77]**

Ces CLL peuvent être dosées par néphélométrie ou turbidimétrie, ce dosage permettant de mieux appréhender le diagnostic, le suivi et le pronostic . [77]

La technique Freelite™ (The Binding Site®) utilise des anticorps adsorbés sur des particules de latex dans une réaction d'immunoprécipitation en milieu liquide, soit en néphélométrie, soit en turbidimétrie [78].

La sensibilité est estimée à 0,5 mg/L [79], ce qui est 50 fois inférieur au seuil de sensibilité de l'électrophorèse, et 20 fois inférieur à celui de l'immunofixation [80]. La technique nécessite deux dosages séparés (CLL $\kappa$  et CLL $\lambda$ ) : le calcul du rapport  $\kappa/\lambda$  vise à distinguer une augmentation polyclonale avec augmentation harmonieuse des deux isotypes d'une production monoclonale associée à un syndrome lymphoprolifératif.



**Figure 10: Apport du dosage sérique des CLL dans le diagnostic et le suivi du MM [81]**

## 12 signeshématologiques

### La vitesse de sédimentation(VS)

Biologiquement, la vitesse de sédimentation (VS) est souvent élevée (> 50 mm), cette augmentation est directement liée à la présence de la protéine monoclonale.

Dans le cas du MM à chaînes légères, ou non sécrétant, la VS peut être normale, ceci est aussi observé lorsque la protéine monoclonale se comporte comme une cryoglobuline et précipite à basse température[82].

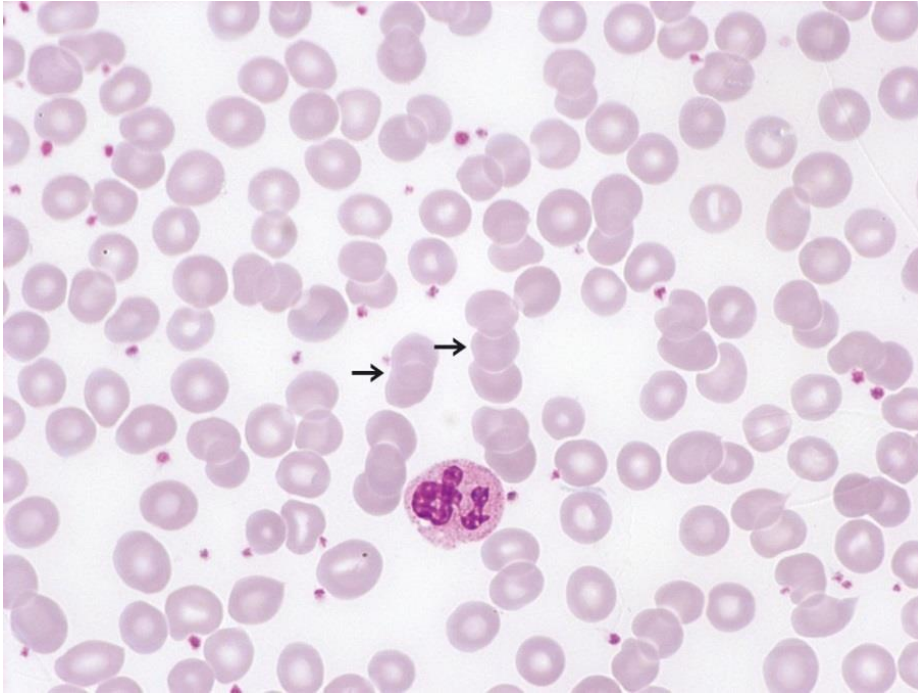
En dehors d'un contexte infectieux ou inflammatoire une VS > 120mm est très évocatrice de MM.

## **L'anémie**

Il s'agit souvent d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, plus rarement macrocytaire (7% des cas) ou hypochrome et/ou microcytaire (6% des cas).

Les causes en sont multiples, parmi lesquels la prolifération plasmocytaire médullaire, une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines, un phénomène d'hémodilution lié à l'hyperprotidémie et la diminution de sécrétion d'érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale. L'expression à la surface des cellules myélomateuses des récepteurs Fas-ligand et tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) intervient dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes.[43]

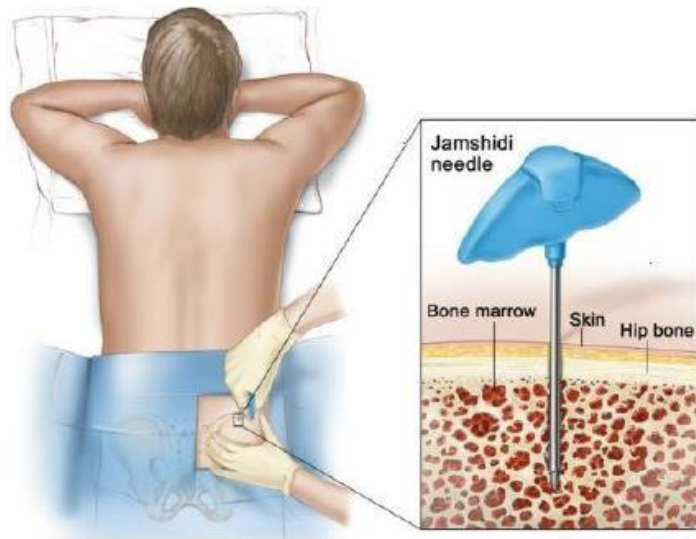
L'étude cytologique des frottis sanguins peut révéler l'image classique d'hématies en rouleaux évocatrice de la composante monoclonale sérique.[83]



**Figure 11 hématie en rouleaux [84]**

### **Myélogramme**

Le myélogramme est un examen médical réalisé par ponction de moelle osseuse au niveau du sternum ou de la crête iliaque. Avant le prélèvement une anesthésie locale est indispensable, puis un trocart est introduit au niveau du lieu de ponction ensuite une seringue est utilisée pour aspirer l'échantillon médullaire. En fin, Une goutte de moelle osseuse est étalée sur une lame de verre pour réaliser un frottis (coloré par la méthode de May Grunwald Giemsa) à fin d'être observé au microscope.

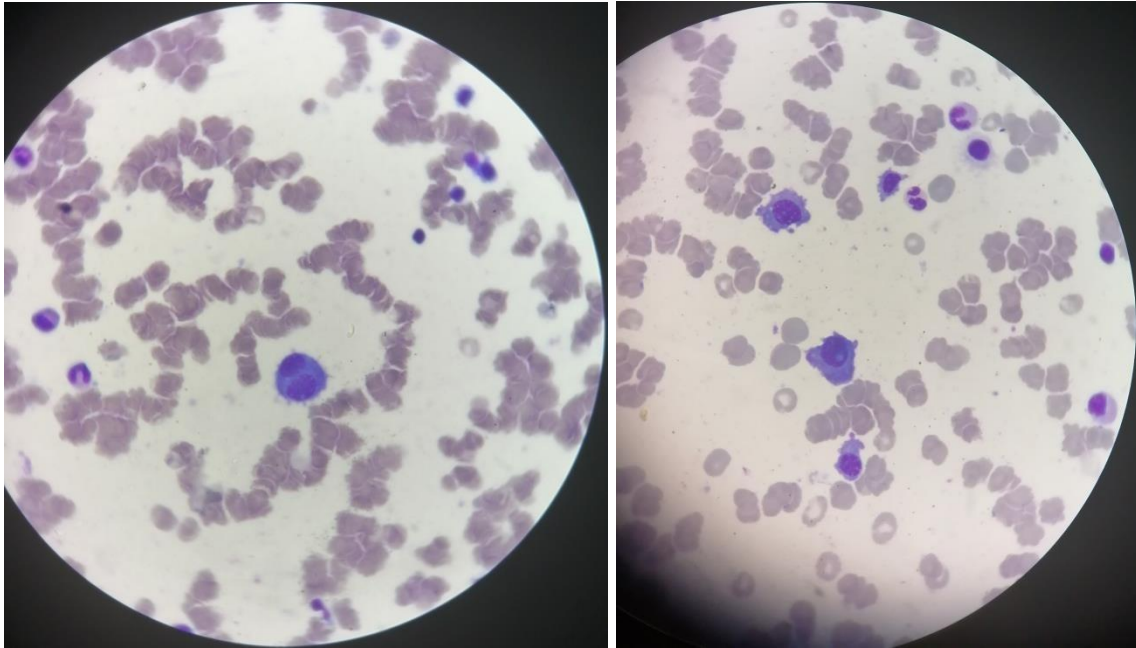


**Figure 12 : Technique de réalisation de biopsie ostéomedullaire[85]**

**a. Anomalies quantitatives:**

Le myélogramme est indispensable pour confirmer le diagnostic du myélome multiple. Il permet la mise en évidence d'une plasmocytose médullaire anormale (taux des plasmocytes supérieur à 10% ).

Les plasmocytes sont facilement reconnaissables par leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule et leur cytoplasme très basophile avec présence d'un acroplasma .



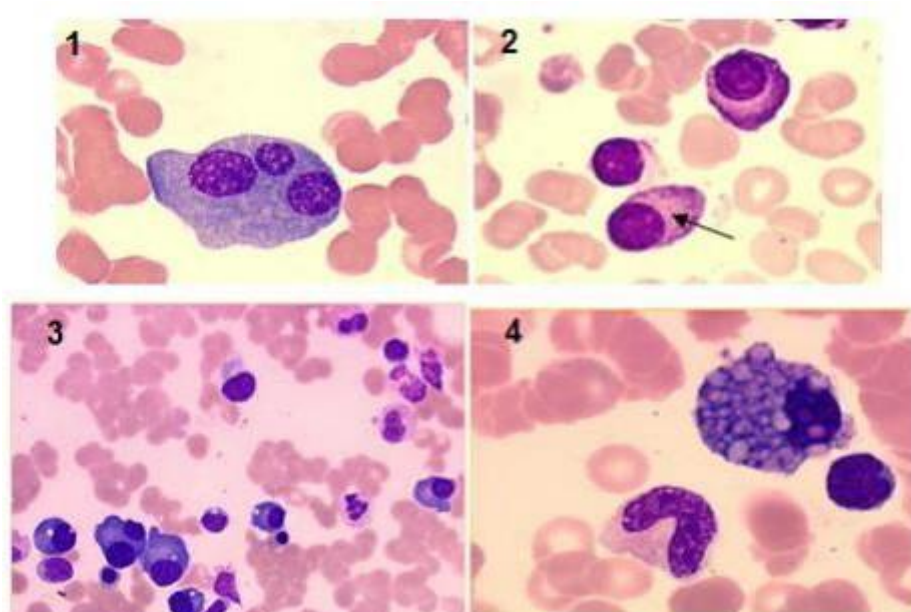
**Figure 13 plasmocyte dans la moelle ( iconographie du laboratoire central d'hématologie : Pr A.MASRAR )[86]**

**b. Anomalie qualitative:**

Chez les patients atteints du MM, on observe généralement sur le myélogramme des anomalies morphologiques ou dystrophiques au niveau des plasmocytes médullaires telles que :

- des inclusions cristallines (appelées corps deRussell),
- un cytoplasme flammé,
- ou une modification de l'archoplasme ou des anomaliesnucléaires.

Ces anomalies nucléaires (contours nucléaires irréguliers, immaturité chromatinienne, chromatine nucléolée) ne sont pas toujours présentes dans le myélome multiple. Par contre, elles sont à rechercher car elles ne sont jamais rencontrées dans les plasmocytoses réactionnelles.



**Figure 14: 1. Plasmocyte avec une mutinucléarité, 2. Plasmocyte avec un cytoplasme flammé, 3. Présence de corps de Russell, 4. Cellule de Mott (nombreuses vacuoles) [87]**

La BOM est indiquée dans tous les cas où le myélogramme semble non informatif ou infructueux.

### **c. Examencytogénétique**

Il est fortement recommandé de réaliser sur l'échantillon médullaire une analyse cytogénétique conventionnelle qui permet de différencier les formes hyperdiploïdes des formes non hyperdiploïdes.[88]

#### **Caryotype :**

Le caryotype conventionnel est difficile à réaliser, des anomalies sont retrouvées chez moins de 30 % des patients. La FISH est l'examen de référence, permettant de distinguer deux grandes familles d'anomalies cytogénétiques qui séparent les patients en deux groupes :

Hyperdiploïdie: L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est

l'hyperdiploïdie, présente chez 55 % des patients (figure 2). Les trisomies observées touchent préférentiellement les chromosomes impairs (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21). Les raisons de cette sélection des chromosomes impairs ne sont à ce jour pas établies, mais l'hypothèse d'un échec mitotique « catastrophique » unique est privilégiée par rapport à celle d'une acquisition séquentielle des trisomies. Cette hyperdiploïdie est généralement associée à un pronostic plutôt favorable. [89]

Non Hyperdiploïdie (45-50 %) : La seconde anomalie en termes de fréquence touche la région 14q32.3, remaniée chez 45 à 50 % des patients sous la forme de translocations, et implique le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH)[89].

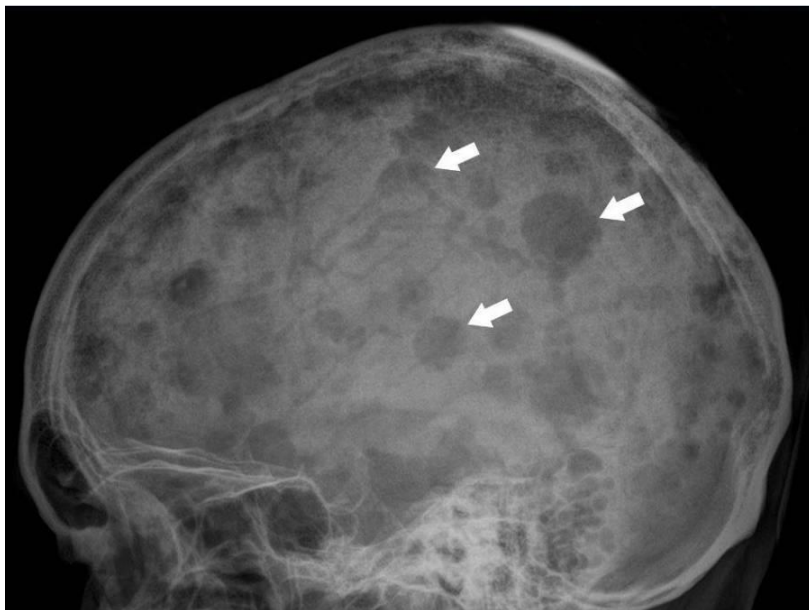
| Anomalies cytogénétiques   | Incidence                              | Valeur pronostique anciens traitements  | Valeur pronostique avec inhibiteur de protéasomes | Remarques   |
|--|--|---|---|---|
| Délétion 1p32  | 7 % à 17 %                             | Impact négatif sur PFS<br>Impact négatif sur OS<br>Marqueur pronostique indépendant             | Conserve sa valeur pronostique défavorable        |   |
| Gain 1q21* (3 copies)<br>Amp 1q21 (> 3 copies)                   | 34 % à 40 %<br>8 %                     | Impact négatif sur PFS<br>Impact négatif sur OS<br>Marqueur pronostique indépendant             | Conserve sa valeur pronostique défavorable        | Pourrait avoir un rôle dans la résistance au bortezomib   |
| Hyperdiploïdie trisomies chr. impairs (1-3-5-7-9-11-15-17-19-21) | 50 à 60 %                              | Pronostic standard sauf si associée à des marqueurs de mauvais pronostic                        | Idem  | Certaines trisomies pourraient moduler (diminuer ou potentialiser) les impacts pronostiques de la del17p ou la t(4 ;14) : chr 3,5 et 15 |
| Délétion 13q14   | 44 % à 49 %                            | Pas de valeur pronostique indépendante  | Idem  |   |
| Délétion 17p   | 5 % à 15 %                             | Impact négatif sur PFS<br>Impact négatif sur OS<br>Marqueur pronostique indépendant             | Conserve sa valeur pronostique défavorable        | Marqueur le plus stratifiant<br><br>Valeur pronostique défavorable quels que soient les traitements à ce jour                           |
| t(4;14)  | 11 % à 24 %                            | Impact négatif sur PFS<br>Impact négatif sur OS<br>Marqueur pronostique défavorable indépendant | Bascule en facteur pronostique intermédiaire      | L'association d'une t(4;14) à un gain 1q21 modifie le pronostic : bascule vers défavorable avec 1q21 pour les traitements au bortezomib |
| t(14;16)   | 2 % à 3 %                              | Controversée<br>Mauvais pronostic ?   | Idem  | Mauvais pronostic pour la Mayo clinic et MRC. N'est pas considérée comme de mauvais pronostic en analyse multivariée par l'IFM          |
| t(14;20)   | < 1 %                                  | N'est pas marqueur pronostique indépendant  | Idem  | Sa valeur pronostique défavorable dans le MM serait liée à d'autres anomalies génétiques associées                                      |
| t(11;14)   | 19 % à 20 %                            | Pronostic standard  | Idem  |   |
| t(6;14)  | 2 %                                    | Pronostic standard  | Idem  |   |
| t(8,v)(q24,v)  | 15 % des MM et 50 % des stades avancés | Mauvais pronostic en lien avec le stade évolutif  | Idem  | À rechercher en rechute   |

**Figure 15 Liste des principaux marqueurs cytogénétiques du myélome multiple et leur impact pronostique et/ou thérapeutique. [90]**

## VIII. Signes radiologiques :

### 1. Radiologie conventionnelle

Les lésions lytiques sur les radiographies conventionnelles aux rayons X sont typiquement des lésions rondes à l'emporte-pièce, sans reconstruction, bien visibles sur la voûte crânienne, l'os iliaque ou sur les os longs, fémurs et humérus essentiellement. Des tassements vertébraux sont fréquents, ainsi qu'un aspect d'ostéopénie diffuse. [91]

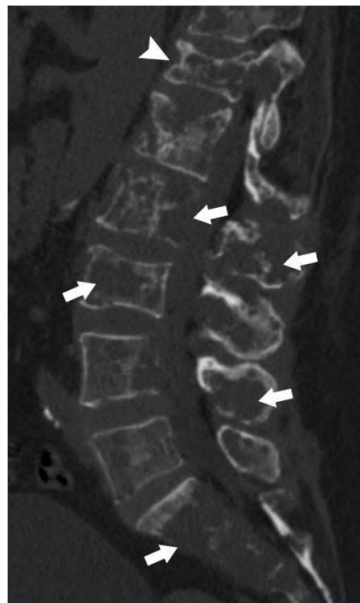


**Figure 16:Radiographie de profil du crâne montrant des lésions ostéolytiques multiples bien limitées (flèches), les lacunes « à l'emporte-pièces » [92]**

### 2. TDM

les petites lésions ostéolytiques, observées dans le myélome, qui ne sont pas vues sur les radiographies standard sont détectables par la TDM . L'imagerie par scanner se caractérise par sa rapidité et par le fait qu'elle permet de fournir une excellente reconstruction d'image en 3D.

De plus, l'étendue des lésions extra- osseuses, telles que le plasmocytome extramédullaire, sont détectables par le scanner et permet aussi de réaliser des biopsies à l'aiguille fine pour obtenir une preuve histologique de la nature de ces lésions. par rapport à la radiologie conventionnelle Les avantages du scanner sont les suivants : rapidité de l'examen , plusieurs lésions peuvent être évaluées en même temps sans avoir à repositionner le patient, surtout en cas de douleur ; l'intérêt du scanner réside surtout dans l'exploration des territoires mal visualisés par la radiologie standard comme les côtes, les épaules ou le sternum ; cet examen permet également , de façon plus efficace, d'estimer le risque de survenue de fracture ou d'instabilité, et permet la mise en évidence les lésions extra-médullaires [91]



**Figure 17 Scanner de la colonne vertébrale lombaire (reconstruction sagittale) montrant de multiples lésions ostéolytiques (flèches).[92]**

### **3. IRM**

L'IRM se caractérise par une sensibilité plus élevée et permet une exploration extrêmement précise du squelette axial et permet de faire la différence entre une moelle envahie et une moelle normale. Ce test est devenu donc très important pour évaluer les lésions du myélome.

Comme il permet aussi un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra- médullaires, la visualisation de pathologies associées au myélome comme une amylose cardiaque, et la réponse thérapeutique.

En effet, la valeur pronostique de l'IRM a 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. Le groupe Little-Rock en Arkansas a rapporté la plus grande étude de la littérature, avec 611 patients recevant le même traitement. L'aspect IRM et le nombre de lésions supérieures ou égales à 7 représentaient un facteur pronostique majeur, plus important que la cytogénétique et permettant de discriminer plus facilement des patients à haut risque évolutif.[91]

### **4. Imagerie par TEP**

L'intérêt de l'imagerie par TEP dans le myélome est pas encore flou. Cependant, de plus en plus de données indiquent que cette technologie deviendra très importante au cours des prochaines années. En fait, la TEP peut être plus sensible que l'IRM selon les résultats de plusieurs groupes d'études.

La TEP peut également évaluer la réponse au traitement. Une équipe italienne a montré qu'un signal TEP négatif prédit une survie sans progression et une survie

globale meilleure pour les patients qui étaient en excellente réponse. Le PET peut également mesurer la qualité de la réponse avec plus de précision. En effet, chez les malades en rémission complète biochimique, le TEP-scan permet de discriminer une double population de 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. Un programme national STIC est en cours pour évaluer de manière prospective, la comparaison IRM/TEP de façon systématique dans le cadre d'un programme de traitement intensif.[91]

### **IX. Critères diagnostic :**

Depuis 2003, les critères diagnostiques du myélome multiple étaient basés sur l'existence de complications de la maladie (critères CRAB : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions osseuses). Il était nécessaire d'attendre l'apparition de complications pour envisager l'instauration d'un traitement par chimiothérapie. L'International Myeloma Working Group (IMWG) a publié, fin 2014, une actualisation des critères diagnostiques du myélome multiple [93].

Les nouveaux critères diagnostiques de myélome multiple sont les suivants(1) :

- plasmocytose médullaire clonale  $\geq 10\%$  ou plasmocytome prouvé histologiquement.
- présence d'au moins un des critères suivants : critères CRAB : hypercalcémie ( $> 0,25$  mmol/L par rapport à la normale ou  $> 2,75$  mmol/L),
  - insuffisance rénale (créat.  $> 177$  mmol/L ou Cl créat.  $< 40$  ml/min),
  - anémie (Hb  $< 2$  g/dl par rapport à la normale ou  $< 10$  g/dl )
  - $\geq 1$  lésion ostéolytique (radiographies standard, scanner corps entier faibles doses, TEP scanner)
- nouveaux biomarqueurs de malignité :
  - plasmocytose médullaire clonale  $\geq 60\%$ ,
  - rapport  $\kappa/\lambda$  ou  $\lambda/\kappa \geq 100$  (avec concentration de la chaîne légère monoclonale  $\geq 100$  mg/l),
  - 1 lésion focale IRM.[93]

### **1. Autres changements apportés par la nouvelle classification[93]:**

- La présence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic de myélome multiple. Cela permet de prendre en compte les myélomes multiples oligo/pauci sécrétants. Bien entendu, le composant monoclonal reste indispensable pour le suivi évolutif des patients.
- La définition de l'insuffisance rénale, qui est un des critères CRAB, est précisée avec ajout d'une valeur seuil de clairance de la créatinine ( $< 40$

ml/min

- Les nouvelles techniques d'imagerie morphologique (scanner corps entier faibles doses) et fonctionnelle (IRM et TEP-scanner) ont été intégrées dans la nouvelle classification. Leurs sensibilités et spécificités sont nettement supérieures à celles des radiographies standards.
  - La mise en évidence d'une lésion ostéolytique  $\geq 5$  mm au scanner faibles doses ou au TEP est un critère suffisant pour définir une atteinte osseuse.
  - Une lésion hypermétabolique en TEP sans lésion lytique sous-jacente n'est pas un critère d'atteinte osseuse .

## **X. Facteurs pronostiques :**

On connaît désormais les limites des facteurs pronostiques établis sur la détermination de la masse cellulaire tumorale comme dans la classification de Salmon et Durie ; ce qui impose ainsi la recherche de nouveaux facteurs rendant compte des propriétés biologiques intrinsèque du clone tumoral et de ses relations avec le microenvironnement médullaire[94].

Ainsi dans la littérature, quelques facteurs pronostiques ont été reconnus responsables d'une survie raccourcie, tels que le taux de b2-microglobuline sérique, le labeling index, la CRP, les études cytogénétiques par FISH [94]

### **1. Les facteurs pronostiques liés à la masse tumorale**

**La classification de Salmon et Durie** est la méthode de référence dans l'évaluation du pronostic pour la majorité des centres. C'est une classification qui est largement utilisée mais qui présente certains inconvénients : elle n'a de valeur qu'au moment du diagnostic, elle apprécie la masse tumorale sur le taux

de gammopathie monoclonale ; elle comporte une cotation des lésions osseuses posant parfois des problèmes d'interprétation des radiographies standard[95], n'utilise pas l'imagerie par résonance magnétique et ne prend pas en compte la cinétique de prolifération.

**Tableau 4: classification de Salmon et Durie [96]**

|  | Cote | Critères   | Nombre de cellules myélomateuses   |
|--|------|--|--|
| 1. Cotation du stade du myélome multiple | I    | Tous les critères suivants sont présents :<br>-hémoglobine >10 g/100 mL<br>-calcémie <2.60 mmol/L<br>-cote osseuse 0 ou lésion solitaire<br>-taux du composant sérique :<br>-lgG < 50 g/L<br>-lgA < 30 g/L<br>-taux du composant monoclonal Urinaire < 4 g/24 heures | <0,6 . 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup><br>(faible masse tumorale)   |
|  | II   | Ni ceux du I, ni ceux du III   | >0,6 . 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup><br><1,2 . 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup><br>(masse tumorale intermédiaire) |
|  | III  | Un ou plusieurs des critères suivants :<br>-hémoglobine >8.5 g/100 mL<br>-calcémie > 3 mmol/L<br>-cote osseuse 3<br>-taux du composant sérique :<br>-lgG > 70 g/L<br>-lgA > 50 g/L<br>-taux du composant monoclonal Urinaire > 12 g/24 heures                        | >1,2 . 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup><br>(haute masse tumorale)  |
| 2. Cotation de l'insuffisance rénale     | A    | Créatininémie < 170 umol/L   |  |
|  | B    | Créatininémie >= 170 umol/L  |  |
| 3. Cotation des lésions ostéolytiques    | 0    | Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique isolée  |  |
|  | 1    | Ostéoporose sans fracture ni lésion ostéolytique   |  |
|  | 2    | Soit ostéoporose avec fractures<br>Soit deux lésions ostéolytiques<br>Soit ostéoporose avec fractures et une ou deux lésions ostéolytiques   |  |
|  | 3    | Au moins trois lésions ostéolytiques avec ou sans fractures  |  |

## 2 La b2-microglobuline :

Il existe une corrélation entre le taux de b2-microglobuline et la survie dans le myélome multiple. Son intérêt comme facteur pronostique indépendant est confirmé par de nombreux auteurs. L'essai de la MRC (Medical Research Council) [14] a défini trois groupes de pronostic : bon, intermédiaire ou mauvais en fonction du taux de bêta2- microglobuline (inférieur à 4 mg/l, 4 à 8 mg/l et plus de 8 mg/l). Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant, le plus significatif de tous les paramètres liés à la masse tumorale, utilisable en l'absence de gammopathie monoclonale[73].

## 3 Les facteurs pronostiques liés à la malignité intrinsèque du clone

L'index cinétique : L'index cinétique ou le labeling index indique le pourcentage de cellules malignes en phase S de synthèse de l'ADN. Le seuil retenu est de 1 %. Plus celui-ci est élevé, plus courte est la survie. Cet examen est peu réalisé en pratique[97, 98]

La crp : Si la CRP est supérieure à 6 mg/l, la survie est deux fois plus brève par rapport à une valeur normale.[99]

La combinaison de la b2-microglobuline et de la CRP a permis une classification des myélomes de gravité différente pour Bataille et al qui a établi une classification pronostique en fonction des taux de bêta2-microglobuline et de CRP un groupe à faible risque avec une CRP et une bêta2- microglobuline inférieures à 6 mg/l, un groupe à risque intermédiaire avec une CRP ou une bêta2-microglobuline supérieure ou égale à 6 mg/l et un groupe à haut risque avec une CRP et une bêta2-microglobuline supérieures ou égales à 6 mg/l. Les taux de survie dans ces trois

groupes sont respectivement de 54, 27 et 6 mois[100]

L'IL6 : l'IL6 se lie avec le gp 130 et entraîne la transduction du signal puis augmente l'effet de l'IL6. Le regroupement des paramètres que constituent l'IL6, le récepteur de l'IL6 soluble (sIL6-r) et la b2-microglobuline renforce leur valeur pronostique individuelle[101]

L'étude cytogénétique : L'étude cytogénétique fait surtout appel à la recherche de la délétion du chromosome 13. La méthode interphase FISH ou fluorescence in situ hybridation est rapide et informative dès que l'on diagnostique le myélome [102]. En pratique routinière, les deux principales anomalies recherchées sont la translocation t(4;14) et la délétion du bras court du chromosome 17 (del(17p)). En effet, ces 2 anomalies sont associées à un pronostic péjoratif, tant en termes de survie sans progression que de survie globale [101]. L'impact pronostique de la del(17p) ne semble apparent que si cette délétion est présente dans la majorité des plasmocytes ( $\geq 50\%$ ). Une troisième anomalie a récemment été associée à un pronostic particulièrement défavorable, la délétion 1p32 [103]. Moins puissant, le gain du bras long de chromosome 1 (gain 1q) est associé avec un pronostic défavorable dans certaines études[104].

La morphologie : La morphologie des plasmocytes constitue aussi un facteur pronostique avec le caractère péjoratif du type plasmoblastique[105]

LDH : en effet, les LDH et la  $\beta$ 2-microglobuline semblent être un fidèle reflet de l'agressivité tumorale, Lorsqu'un myélome est diagnostiqué, le bilan pré-thérapeutique doit comporter le dosage de la  $\beta$ 2-microglobuline et de l'albuminémie afin d'établir l'International Staging System (ISS) dont la valeur pronostique perdure. En 2015, l'IMWG a proposé une version révisée de cet ISS

[106] en y incorporant les LDH et la présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque (délétion 17p, t(4 ;14) et/ou t(14 ;16))

**Tableau 5: l'International Staging System (ISS) révisé selon l'IMWG [107]**

| Facteurs pronostiques             |                 | Critères   | Survie globale à 5 ans | Survie sans progression à 5 ans |
|-----------------------------------|-----------------|--|------------------------|---------------------------------|
| Stade ISS                         | I               | $\beta 2$ -microglobuline < 3,5 mg/L et albumine $\geq$ 3,5 g/dL                   | 77 %                   | 49 %                            |
|                                   | II              | Ni stade I, ni stade III   | 62 %                   | 36 %                            |
|                                   | III             | $\beta 2$ -microglobuline > 5,5 mg/L   | 47 %                   | 30 %                            |
| Anomalies cytogénétiques par FISH | Risque standard | Absence d'anomalie de haut risque  | 69 %                   | 45 %                            |
|                                   | Haut risque     | Présence d'une del(17p) et/ou d'une t(4;14) et/ou d'une t(14;16)                   | 50 %                   | 24 %                            |
| LDH                               | Normales        | LDH $\leq$ limite supérieure normale   | 68 %                   | 42 %                            |
|                                   | Élevées         | LDH > limite supérieure normale  | 47 %                   | 31 %                            |
| Stade ISS-R                       | I               | Stade ISS-I + risque cytogénétique standard + LDH normales                         | 82 %                   | 55 %                            |
|                                   | II              | Ni stade I-R, ni stade III-R   | 62 %                   | 36 %                            |
|                                   | III             | Stade ISS-III + haut risque cytogénétique élevé OU LDH élevées                     | 40 %                   | 24 %                            |
|                                   |                 | Abréviations : LDH : Lactates déshydrogénases ; ISS : International Staging System |                        |                                 |

## **XI. Diagnostic différentiel :**

### **1. MGUS**

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS dans la terminologie anglo-saxonne) est une anomalie biologique fréquemment retrouvée dans la population générale, en particulier chez le sujet âgé. Il s'agit d'un état préneoplasique pouvant précéder l'apparition d'un myélome multiple ou d'une hémopathie lymphoïde.

La MGUS est définie par la présence d'un pic monoclonal inférieur à 30 gr/l et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10% en l'absence d'atteinte organique (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses) en rapport avec la dysglobulinémie. L'immunoglobuline anormale est produite par un clone B, habituellement plasmocytaire en cas d'IgG ou d'IgA et lymphoplasmocytaire en cas d'IgM. Il s'agit d'un état prénéoplasique avec risque d'évolution en myélome multiple (isotypes IgG et IgA) ou en lymphome non hodgkinien B (isotype IgM) [108].

## **2 Amyloïdose primaire :**

L'amyloïdose primaire ou amyloïde AL correspond à des dépôts dans les tissus d'une substance protéique fibrillaire amorphe constituée en partie des chaînes légères d'une immunoglobuline monoclonale . De l'amyloïde AL peut se déposer dans les tissus dans le cadre d'un myélome multiple, d'un lymphome lympho-plasmocytaire ou d'une gammopathie monoclonale ne remplissant pas les critères du myélome.

## **3 Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström :**

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lymphoplasmocytaires monotypiques et une IgM monoclonale sérique. Il s'agit d'une entité clinico-biologique distincte des autres syndromes lymphoprolifératifs B : une délétion du bras long du chromosome 6 est observée chez 30 % des patients, et une interaction entre cellule tumorale et micro-environnement médullaire vient d'être récemment décrite. Les manifestations cliniques et les anomalies biologiques sont liées à l'infiltration tumorale et aux spécificités physiques et à

l'activité anticorps de l'immunoglobuline monoclonale.[109]

#### **4. Maladies des chaînes lourdes**

Trois formes de MCL ont été décrites et elles correspondent aux trois principales classes d'immunoglobulines : la MCL alpha est la plus fréquente avec un tableau relativement uniforme, contrairement aux MCL gamma et mu dont les signes cliniques et histopathologiques sont hétérogènes.

La MCL peut être considérée comme une forme particulière de lymphome non hodgkinien (LNH).

La MCL alpha peut être révélée par un lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (ou MALT, pour mucosa-associated lymphoid tissue), la MCL gamma par un LNH lymphoplasmocytaire et la MCL mu par un lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC) ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC ).

#### **5. Plasmocytoses réactionnelles :**

Il s'agit en règle générale de plasmocytes polytypiques, dont le caractère polyclonal peut être démontré par immunohistochimie. Toutefois, lors de certaines anomalies immunitaires ou maladies infectieuses (par ex. infection HIV, tuberculose), des immunoglobulines oligoclonales, habituellement en faibles quantités et souvent transitoires, peuvent être décelées par l'immunofixation

## **XII. Traitement :**

Le traitement du MM dépend de la présence ou non de symptômes, mais aussi de l'âge du patient et des comorbidités. En l'absence de critères CRAB, le myélome est considéré comme asymptomatique, une simple surveillance clinique et biologique est donc recommandée.

surveillance clinique et biologique est donc recommandée. Dans le cas du myélome symptomatique, le type de traitement est principalement déterminé par l'âge. Les étapes les plus importantes du traitement sont le traitement initial, la greffe de cellules souches (si éligible), le traitement de consolidation / d'entretien et le traitement des rechutes.

D'autres médicaments sont volontiers associés, pour protéger l'os (bisphosphonates), prévenir ou traiter l'anémie (agents stimulant de l'érythropoïèse ou ASE), prévenir ou traiter les infections, lutter contre la douleur .

### **Patients de moins de 65 ans :**

Jusqu'à présent, il a été observé que la chimiothérapie conventionnelle est moins efficace qu'une chimiothérapie intensive associée à une irradiation corporelle totale (AIT) suivie d'une allogreffe de CSH périphérique. Cette approche a permis d'obtenir un taux de survie médiane de 5 ans avec un taux de réponse complète autour de 50% [110]

➤ La réduction de la masse tumorale est l'objectif principale de la chimiothérapie. Le schéma d'induction de référence repose sur l'association de l'injection :

- de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de Bortézomib (Velcade©) à J1, J4, J8, J11, et de 40 mg de Dexaméthasone du premier jusqu'à quatrième jour.

➤ Puis, on procède au prélèvement des cellules souches hématopoïétiques après administration de G-CSF seul ou associé avec du Cyclophosphamide. Une chimiothérapie d'intensification avec de Melphalan© à forte dose augmente le taux de réponse au traitement mais entraîne une aplasie iatrogène qui doit être corrigé par une autogreffe de cellules souches recueillies préalablement. Ce schéma a objectivé son efficacité par rapport aux autres schémas thérapeutiques (schéma VAD, Vincristine/Adriamycine/Dexaméthasone). A savoir qu'une seconde autogreffe est possible 3 mois après l'autogreffe initiale .

➤ La deuxième autogreffe peut être par un traitement d'entretien à la base du thalidomide avec une dose de 100mg/j. Cependant, si les paramètres biologiques restent stables sur trois bilan successifs (atteinte d'une phase plateau sans amélioration). En effet, plusieurs effets secondaires sont constatés après un traitement par la Thalidomide , les plus important étant des neuropathies périphériques irréversible , d'où l'intérêt d'utiliser cette molécule avec précautions. le traitement d'entretien par la lénalidomide était sujet d'étude par plusieurs. en fonction de la tolérance hématologique du patient(notamment en fonction de la survenue de neutropénies), la molécule était administré à la dose de 10 à 15 mg/jour , mais il a été constaté

que malgré l'absence des effets secondaires néfastes à court terme , le risque de survenue, à long terme , de tumeurs malignes secondaire est multipliée par trois [110].

### **Patients de plus de 65 ans**

Une évaluation gériatrique minutieuse doit être effectuée avant de commencer le traitement afin de maximiser la tolérance et l'observance du patient, car les patients dans cette tranche d'âge présentent souvent une polymédication et de nombreux antécédents pathologiques en plus des effets des traitements et de la maladie et il ne faut pas oublier de prendre en compte le statuts cognitif, psychologique , nutritionnel ainsi que la notion d'autonomie du patient, sans oublier le rôle important que joue L'environnement social et familial dans la prise en charge des malades âgés[111].

Deux protocoles ont actuellement l'AMM pour le traitement de première intention dans le myélome multiple

#### **a. Le protocole Melphalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)**

Le schéma de chimiothérapie MPT est constitué de douze cycles, espacé d'un intervalle de 6 semaines, sans dépasser 100mg/j de thalidomide vu ses effets secondaires . Le principal problème de l'association MPT reste la forte incidence de neuropathies périphériques et de complications thromboemboliques, entraînant l'arrêt du traitement chez presque la moitié des malades [111].

Le protocole MPT a considérablement amélioré la rémission complète et la survie sans progression ou sans événement et a été le premier a etre approuvé en Europe pour le traitement de première intention chez les sujets âgés.

### **b. Le protocole Bortézomib/Melphalan/Prednisone (VMP)**

En effet, en cas d'insuffisance rénale, le bortézomib (Velcade ©) ne nécessite pas d'ajustement posologique, d'où l'intérêt de proposer ce schémas thérapeutique chez les malades avec une insuffisance rénale ou chez les malades qui ne peuvent pas tolérer une chimiothérapie intensive. En raison du risque élevé d'infection par le zona, la prévention par valaciclovir doit être mise en œuvre systématiquement[111].

Le protocole a été validée dans l'étude de phase III internationale appelée « VISTA ».

### **c. Le protocole Bendamustine/Prednisone**

Ce protocole est indiqué principalement chez les malades âgés de plus de 65 ans ne pouvant pas bénéficier d'une autogreffe de CSH ,avec des contres indications a la Thalidomide et présentant un myélome en stade III ou stade II en progression selon la classification de Durie-Salmon [112]

### **XIII. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques**

Il s'agit d'une intensification thérapeutique réservée aux sujets jeunes dont le but est de permettre une récupération rapide des fonctions hématopoïétiques et immunitaires du patient et d'éviter un rejet de greffe.

Le principe de ce traitement tient compte que les cellules souches transfusées vont gagner la moelle osseuse du malade et vont produire rapidement de nouvelles cellules sanguine. Jusqu'à présent, l'autogreffe de CSP est le seul traitement de première ligne potentiellement curatif

#### **1. Phase d'induction :**

trois molécules sont utilisées comme traitement de référence pour cette phase en France, : le Bortézomib, la Thalidomide et la Dexaméthasone (VTD). Les répartition des doses est la suivante , selon sur les essais de phase III de l'IFM (2007-02) :

- 1 mg/m<sup>2</sup> de Bortézomib à J1, J4, J8 et J11,
- 40 mg de Dexaméthasone de J1 à J4 et de J8 à J11. Trois cycles espacés de 21 jours sont réalisés avant le recueil des cellules souches,
- et 100 mg/jour de Thalidomide

#### **2 Administration de facteurs de croissance et recueil des cellules souches :**

On procède , Après la phase d'induction, à injecter des facteurs de croissance par voie sous cutanée pendant plusieurs jours ce qui entraîne la stimulation de La lignée granulocytaire et l'augmentation de la production de cellules souches, Celles-ci, en quittant la moelle osseuse

Vont passer dans le sang où elles seront recueillies par prélèvement sanguin, ce sang prélevé passe dans un appareil et subit une cytophérèse. Cette étape dure environ trois heures et peut être renouvelée 2 ou 3 jours consécutifs pour obtenir un nombre satisfaisant de cellules souches. Les prélèvements sont ensuite congelés et conservés. On collecte seulement les cellules souches collectées, les autres cellules sanguines sont réinjectées au patient.

### **3. Phase dite « d'intensification » et transfusion des cellules recueillies :**

Quelques jours après la fin de la phase d'intensification thérapeutique, les cellules du patient sont décongelées et lui sont administrées, permettant ainsi la production de nouvelles cellules sanguines dans un intervalle de dix à vingt jours et d'éviter une aplasie trop longue[113].

### **4. Phase de consolidation et d'entretien :**

Aucune molécule n'est actuellement utilisée comme référence pour la phase d'entretien. Cependant des études ont été réalisées avec le Lénalidomide vu l'effet neurotoxique de la Thalidomide lorsqu'elle est utilisée pendant une longue durée et ont prouvé le bénéfice clinique du Lénalidomide en post-autogreffe avec une augmentation de la survie, tout en gardant une bonne tolérance.

La phase de consolidation et d'entretien vise à renforcer et prolonger l'effet de la transplantation autologue chez les patients. L'utilisation de deux cures à base de Bortézomib, de Thalidomide et de Dexaméthasone (VTD) est recommandée par l'IFM lorsque l'efficacité et la tolérance sont satisfaisantes.

#### **XIV. Cas où le patient est en rechute ou réfractaire au traitement**

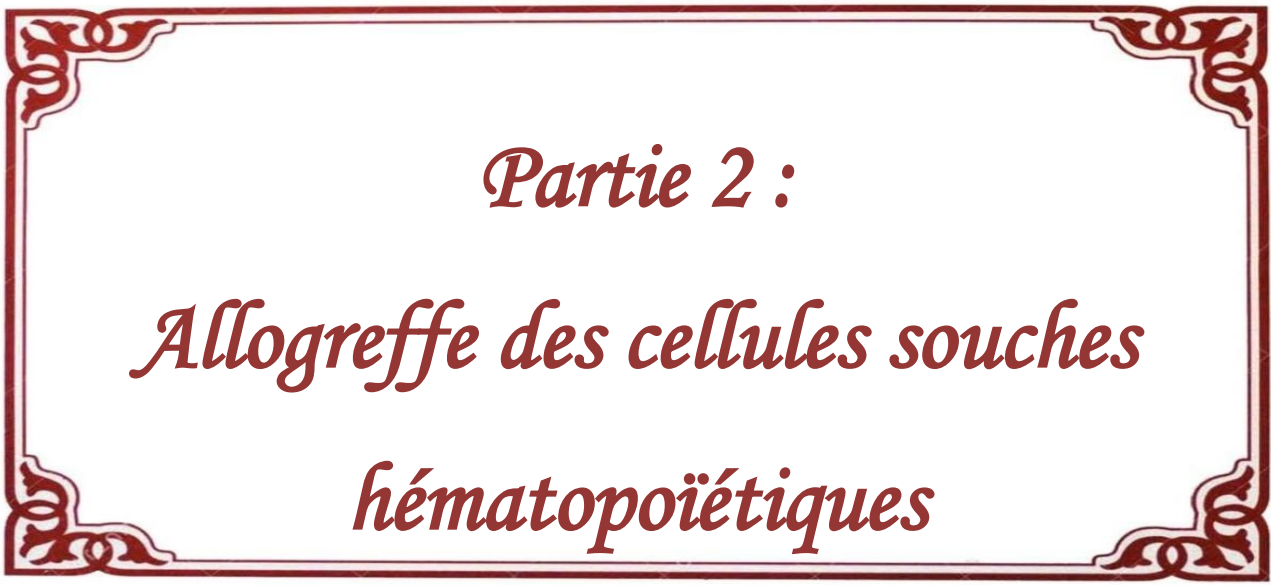
Le terme «rechute» désigne la récurrence de la maladie chez le patient après la période de traitement efficace et le terme « réfractaire » est utilisé lorsque l'effet du traitement diminue avec le temps ou lorsqu'ils n'apportent aucune amélioration.

Les rechutes ou les résistances sont secondaires à la présence des cellules progénitrices immatures selon les travaux menés par l'équipe du Docteur Rodger Tiedemann en 2013.

malgré le traitement , les cellules progénitrices continuent à proliférer car les traitements de première ligne ne ciblent que les plasmocytes tumoraux ,et lorsqu'elles arrivent à maturité, elles vont reconstituer un pool de plasmocytes tumoraux même chez les patients qui semblaient en rémission complète. D'où l'intérêt de cibler à la fois les plasmocytes et les cellules progénitrices dans le traitement de la maladie et pour une éventuelle guérison . [114].

des discussions au cas par cas en RCP sont nécessaires pour la prise en charge thérapeutique en cas de rechute et on procède souvent à la réutilisation de l'autogreffe des CSH ainsi que Les molécules utilisées en première ligne (comme le Bortézomib, les IMiDs...) surtout lorsque le bénéfice en terme de réponse et de survie sans progression est supérieur à deux ans.

les anticorps monoclonaux, les nouveaux inhibiteurs du protéasome et les molécules en cours d'étude dans les essais cliniques peuvent être ajoutées à ces protocoles [111].



*Partie 2 :*  
*Allogreffe des cellules souches*  
*hématopoïétiques*

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue un traitement curatif dans les hémopathies malignes et dans certaines maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire. Dans les hémopathies malignes, l'allogreffe a pour but d'éradiquer une maladie maligne clonale. Dans les autres cas, il s'agit schématiquement de remplacer une moelle malade par une moelle fonctionnelle.

La réalisation d'une allogreffe implique l'administration au receveur d'un conditionnement qui permet :

- l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la « prise » du greffon et à la prévention du rejet de greffe
- la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte, visant à supprimer un éventuel clone malin. Ce deuxième objectif est assuré par le conditionnement, de façon variable en fonction de son intensité.

Cette première étape est suivie de l'administration du greffon qui peut provenir de trois sources :

- Moelle osseuse,
- Cellules souches périphériques (CSP) mobilisées par exemple par le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) chez le donneur,
- Ou unité(s) de sang placentaire(s) (USP).

Ces greffons peuvent provenir de donneurs apparentés ou non apparentés.

La greffe de CSH peut s'accompagner de réactions immunologiques dues à la disparité d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur : il s'agit principalement de la réaction du greffon contre l'hôte (maladie du greffon contre

l'hôte – graft versus host disease [GVHD]) et du rejet de greffe (host versus graft [HVG]). Dans des conditions habituelles de greffe, la fréquence de la GVHD est bien plus élevée que celle de l'HVG. La GVHD est due à la reconnaissance d'alloantigènes (majeurs ou mineurs d'histocompatibilité) du receveur par les lymphocytes T du donneur. Si l'activation de ces lymphocytes peut provoquer des réactions délétères de certains organes cibles du receveur, elle peut aussi être responsable de la reconnaissance et de la destruction des cellules tumorales résiduelles du receveur (effet du greffon contre la leucémie – graft versus leukemia [GVL]). C'est cet effet qui justifie la réalisation d'allogreffes de CSH dans les hémopathies malignes.

On ne sait pas actuellement séparer ces deux effets et il reste classique de dire que plus il y a d'effet GvH (donc toxique), plus il y a d'effet contre l'hémopathie et de diminution du risque de rechute. On ne sait pas encore actuellement prévoir qui fera une GvH sévère ou non.

Le choix des modalités de greffe, c'est-à-dire le type de conditionnement et de prévention de la GVHD, la source du greffon et la sélection du donneur, dépend de la pathologie du receveur, de son âge, de ses éventuelles comorbidités et du type de greffon. L'intérêt et les limites des différentes modalités de greffe vont être développés ci-dessous, ainsi que les complications possibles des allogreffes de CSH.

## **I. Historique :**

Après l'explosion des bombes atomiques au Japon en 1945, le monde scientifique et médical a commencé à explorer l'effet de l'irradiation sur l'hématopoïèse constituant ainsi les prémices de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En étudiant les effets des irradiations létales dans le modèle murin, Jacobson et coll. (1949) découvrirent l'intérêt de protéger la rate et les fémurs des

radiations, permettant ainsi une reconstitution hématologique [115, 116].

En 1959, le premier cas de prise de greffe chez un patient atteint d'une leucémie avec un donneur syngénique fut décrit par Thomas et coll. [117]. Puis dans les années 1960, Beilby et coll. rapportèrent le cas d'un patient atteint d'un lymphome de Hodgkin ayant été allogreffé avec un donneur non apparenté après injection d'une dose trop forte de chlorambucil. Il fut observé une reconstitution hématopoïétique partielle. Au total dans les années 1960, 19 cas d'allogreffe [118] ont été décrits, 13 sont décédés sans prise de greffe, deux ont une reprise autologue. Les quatre autres patients, greffés avec leur jumeau, montrèrent une prise du greffon temporaire. Tous cependant rechutèrent dans les trois mois.

La plupart des travaux de recherche ont été initialement réalisés par l'équipe d'E.D. Thomas à Seattle à partir d'expériences sur un modèle canin. Les deux problèmes majeurs associés à l'allogreffe furent le rejet du greffon et la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD

en 1966, sur un total de 417 allogreffes, 3 succès prolongés seulement furent obtenus,[119] Au vu de ces résultats décevants, de nombreuses équipes considérèrent l'allogreffe de CSH comme un traitement sans avenir

La découverte du système complexes majeurs d'histocompatibilité ou human leucocyte antigen (HLA) par J.Dausset fut un tournant décisif en allogreffe de CSH[119] . A partir des années 1970, les équipes réalisèrent, dans le cadre du traitement des leucémies aiguës et des aplasies médullaires, des allogreffes de CSH avec un donneur familial dit « géno-identique ». L'utilisation du méthotrexate post-allogreffe permit d'améliorer la prise de greffe et de diminuer la GVHD [120]. La ciclosporine a été introduite dans les années 80 et son association avec le méthotrexate permit une réduction importante de la

GVHD [121].

Dans les années 1980, on assiste à une augmentation rapide et importante du nombre d'allogreffes avec l'apparition de donneurs non apparentés et l'amélioration des techniques de cryo-préservation des greffons. Les événements majeurs ayant contribué au développement de l'allogreffe sont :

- L'apparition de deux nouvelles sources de greffon : le sang de cordon placentaire et les cellules souches périphériques. En 1988 est réalisée la première greffe de sang de cordon chez un enfant atteint d'un syndrome de Fanconi par Gluckman et coll [122].

- Le développement des conditionnements à intensité réduite permet de réaliser cette procédure chez des patients de plus de 50 ans ou présentant des co-morbidités.

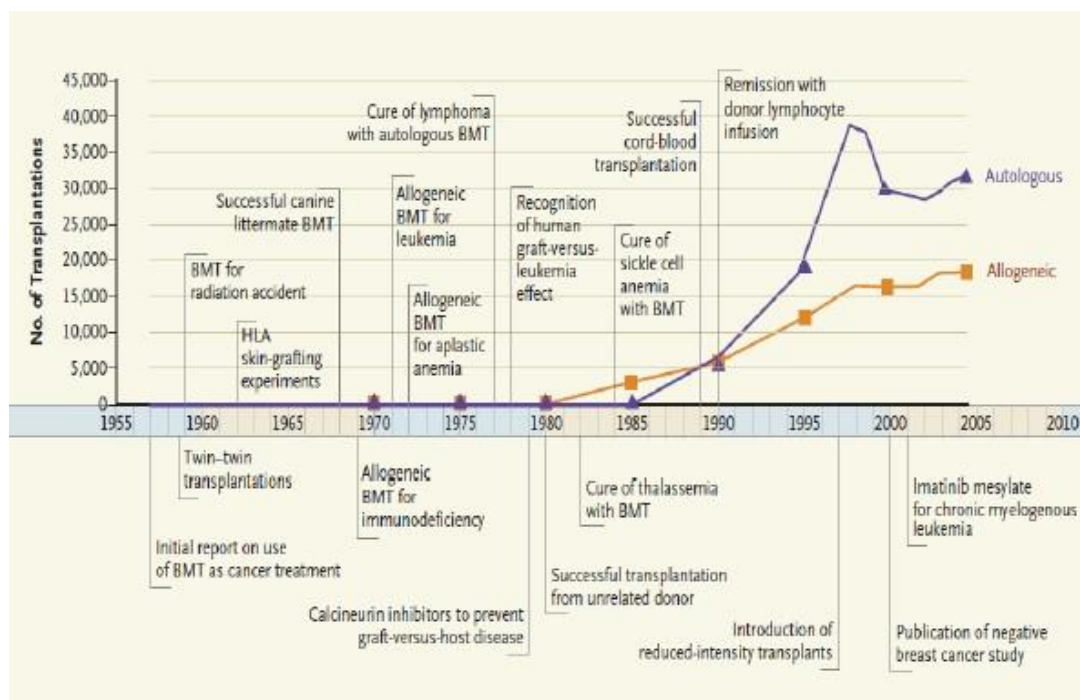
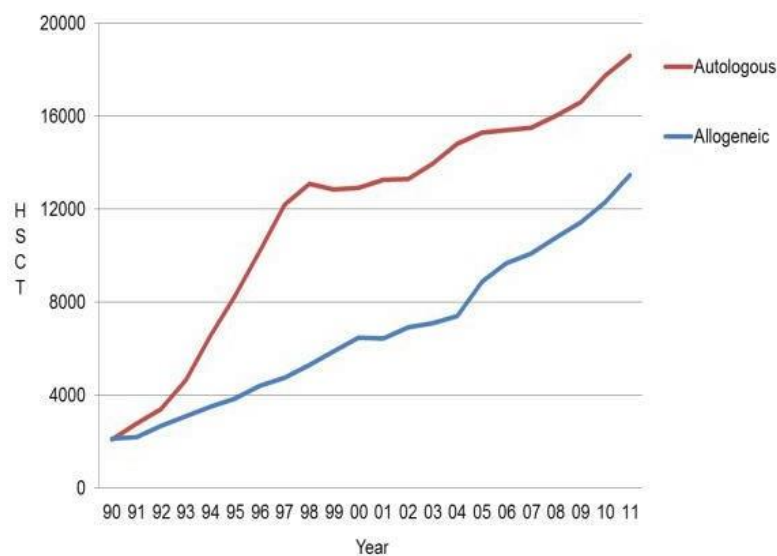


Figure 18 : Histoire et évolution de l'allogreffe de CSH de 1957 à 2006

*Données du CIBMTR (Center from International Blood and Marrow*

*Transplantation Research) Appelbaum et coll. N Engl J Med 2007 [123]*

Grâce aux nouveaux conditionnements d'intensité réduite, à l'élargissement du type de greffon, à l'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses et des soins de supports et à l'évolution des indications, le nombre d'allogreffes réalisées a augmenté de 37% depuis 2005 (Fig. 1). En 2010, l'association de l'EBMT (European Bone Marrow Transplantation) a rapporté plus de 13 000 allogreffes en 2010 [124] dans 634 centres (Fig. 2).



**Figure 19 : Evolution du nombre de premières allogreffes en Europe entre 1990 à 2011**

Cependant, ce traitement reste une des thérapeutiques les plus lourdes en médecine. Parmi les enjeux actuels de l'allogreffe, deux points majeurs se dégagent : la compréhension des mécanismes immunologiques de la réaction du greffon contre la tumeur afin de diminuer la rechute et celle de la réaction du greffon contre l'hôte qui reste actuellement la principale cause de morbi-

mortalité liée au traitement.

## **II. Indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est principalement utilisée pour traiter les hémopathies, mais elle peut également être utilisée pour traiter certaines tumeurs solides ou des déficits immunitaires

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et lymphoblastique (LAL) sont les principales indications, suivies par les syndromes myélodysplasiques (SMD), les aplasies médullaires (AM) et les hémopathies lymphoïdes telles que les lymphomes Hodgkiniens (LH) et non Hodgkiniens (LNH) et les myélomes (MM) dans une moindre mesure [125, 126].

Ce traitement vise à guérir les hémopathies. Son action repose sur l'efficacité du conditionnement, sur le remplacement de la moelle du malade par un greffon de cellules souches hématopoïétiques sain mais également sur une activité immunologique du greffon contre la maladie, appelée effet Graft versus Leukemia (GVL)[127].

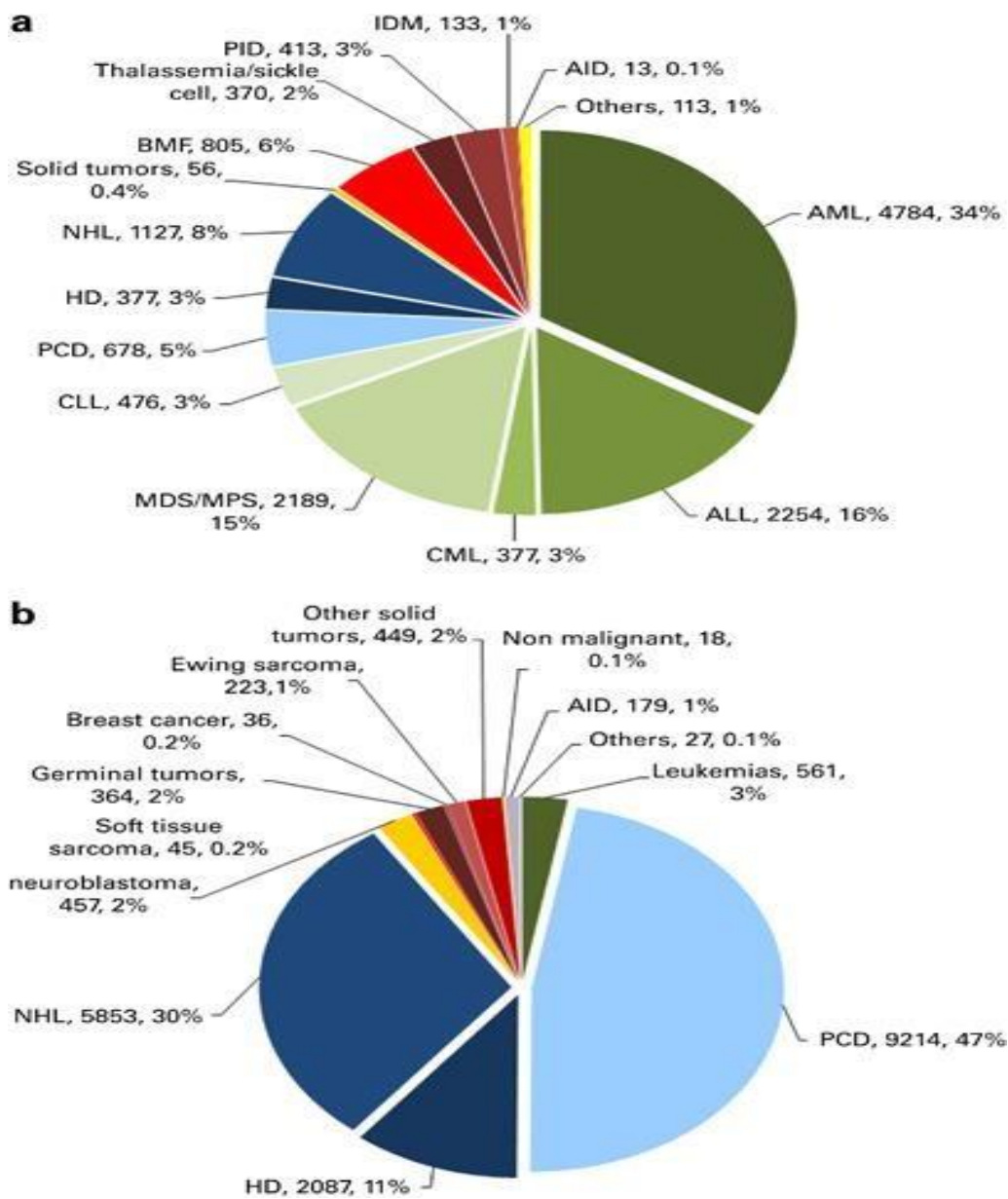


Figure 20 : Répartition des indications d'allogreffe en Europe en 2012 [128]

### III. Types d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

On peut classer les allogreffes selon le type de conditionnement, le type de greffon, son origine et sa compatibilité HLA.

#### 1. Les conditionnements :

Le conditionnement désigne le traitement à forte dose réalisé avant la greffe. Il comprend chimiothérapie ± irradiation corporelle totale dont la dose peut entraîner des aplasies prolongées, parfois irréversibles sans la greffe;

Les protocoles de conditionnement sont de deux types :

➤ **Myélo-ablatif** : il a le double objectif d'éliminer les cellules tumorales et de permettre une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet. comportent généralement une irradiation corporelle totale de 12 Gy sur 3 jours associée à de l'Endoxan à fortes doses (120 mg/kg). L'irradiation peut être remplacée, notamment dans les hémopathies myéloïdes par un radiomimétique de type Busilvex (fortes doses 12,8 mg/kg sur 4 jours). La toxicité de ce type de conditionnement les réserve aux patients de moins de 50-55 ans sans antécédent thérapeutique lourd (dont radiothérapie).

➤ **Non myélo-ablatif** :

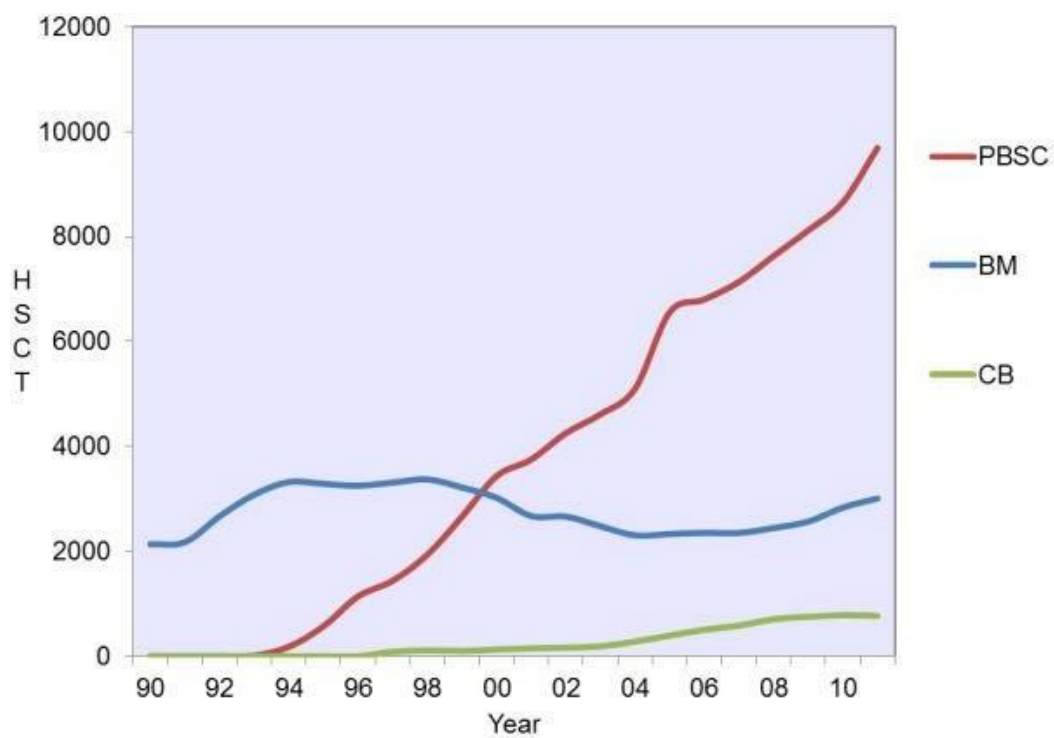
- **Les conditionnements réduits** : ont été développés dans les années 2000 pour permettre aux patients plus âgés ou aux antécédents thérapeutiques lourds d'accéder à l'allogreffe. Le principe est de diminuer l'intensité du conditionnement réduisant ainsi le risque de toxicité et de compenser par une augmentation de l'immunodépression du conditionnement (Fludarabine, serum anti lymphocytaire) pour permettre la prise de greffe. Ces conditionnements

étant moins anti tumoraux et moins myélotoxiques, on compte davantage sur l'effet allogénique du greffon pour éliminer la maladie résiduelle. Pour cette raison, les hémopathies doivent être parfaitement contrôlées avant ce type d'allogreffe pour pouvoir attendre l'effet allogénique. Les conditionnements réduits sont très nombreux et d'intensité très variable (de la "micro" greffe à la greffe à intensité réduite) et il est difficile d'en qualifier un de meilleur que les autres. L'expérience de chacun avec un type de conditionnement est probablement le point le plus important. L'adaptation du conditionnement aux antécédents et à l'âge physiologique du patient est aussi primordiale

- **Les conditionnements séquentiels** : sont plus récents et s'adressent "historiquement" aux patients âgés avec des LAM en mauvaise réponse avant l'allogreffe : une chimiothérapie de type induction de leucémie aiguë est réalisée juste avant le conditionnement réduit. Leur place n'est pas encore précise

## **2. Le type de greffon**

Un greffon de CSH allogénique peut provenir de trois sources : moelle, sang périphérique ou sang placentaire.



**Figure 21 Répartition des sources de greffon chez les patients allogreffés en Europe en 1990 et 2011 (rapport de l'EBMT)**

Tableau 6 : sources, modalité d'obtention et particularités des greffons.

| Source                         | Modalités d'obtention  | Particularités  |
|--------------------------------|--|---|
| Moelle osseuse                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sous anesthésie générale</li> <li>- Ponctions multiples de la moelle (crêtes iliaques, sternum)</li> <li>- Volume minimum requis : <math>3 \cdot 10^8</math> cellules nucléées/kg poids du receveur</li> <li>- Volume maximum prélevé : 20 ml/kg de poids du donneur</li> <li>- Permet auto- ou allogreffe.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre-indications et risques relatifs à l'anesthésie générale</li> <li>- Hospitalisation 48–72 heures du donneur</li> <li>- Douleurs postopératoires</li> <li>- Autotransfusions à prévoir</li> </ul>   |
| Cellules souches périphériques | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilisation des cellules souches périphériques par facteurs de croissance (G-CSF) sous-cutané, à domicile : G-CSF seul si allogreffe</li> <li>- En cas d'autogreffe : chimiothérapie de mobilisation suivie de G-CSF</li> <li>- Prélèvement par cytophèreses : pose de cathéter central si voie veineuse périphérique insuffisante. 1 à 3 séances de 3 à 4 heures.</li> <li>- Minimum requis : <math>3 \cdot 10^6</math> cellules CD34+/kg poids du receveur</li> <li>- Le greffon contient plus de cellules CD34 qu'un prélèvement de moelle osseuse</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complications du G-CSF :</li> <li>- Syndrome <u>pseudogrippal</u> avec douleurs osseuses, rares cas de rupture splénique, infarctus du myocarde et œdème du poumon</li> <li>- Risque théorique de stimulation de l'érythropoïèse chez un sujet sain</li> <li>- Contre-indiqué chez un donneur volontaire mineur</li> </ul> |
| Greffes de sang de cordon      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvement à l'accouchement</li> <li>- Minimum requis : <math>2 \cdot 10^7</math> cellules nucléées/kg poids du receveur</li> <li>- Il existe 350 000 unités en banque de greffes de cordon à ce jour</li> <li>- La naïveté des cellules permet une moindre exigence de compatibilité HLA avec le receveur</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible volume permettant les greffes pédiatriques.</li> <li>- Possibilité de mélange de cellules souches hématopoïétiques de cordon (pool) pour autoriser des greffes chez les receveurs adultes</li> <li>- Reconstitution médullaire plus lente</li> </ul>  |

### 3. Origine de greffon :

La compatibilité HLA est le premier critère à prendre en compte pour le choix du greffon, avec une préférence pour les greffes gène-identiques issues d'un donneur intrafamilial HLA-identique (frère ou sœur). Les fichiers de donneurs volontaires de moelle permettent de trouver un donneur HLA-identique non apparenté dit phéno-identique 10/10. Des greffes dites alternatives, à partir d'un donneur intrafamilial haplo-identique ou d'un donneur de fichiers compatible 9/10, sont possibles. Les CSH prélevées peuvent être d'origine médullaire ou périphérique. Enfin, des greffes à partir d'USP élargissent les possibilités. Avant chaque greffe alternative, la recherche chez le receveur d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes incompatibles présents dans le greffon s'impose, car leur présence contre-indique la greffe en raison du risque de non-prise. L'indication de la greffe peut également orienter le type de greffon. La disponibilité du donneur, le groupage ABO, la sérologie CMV du donneur et celle du receveur, ainsi que le sexe du donneur et celui du receveur sont autant d'éléments à prendre en considération pour optimiser la transplantation[129].

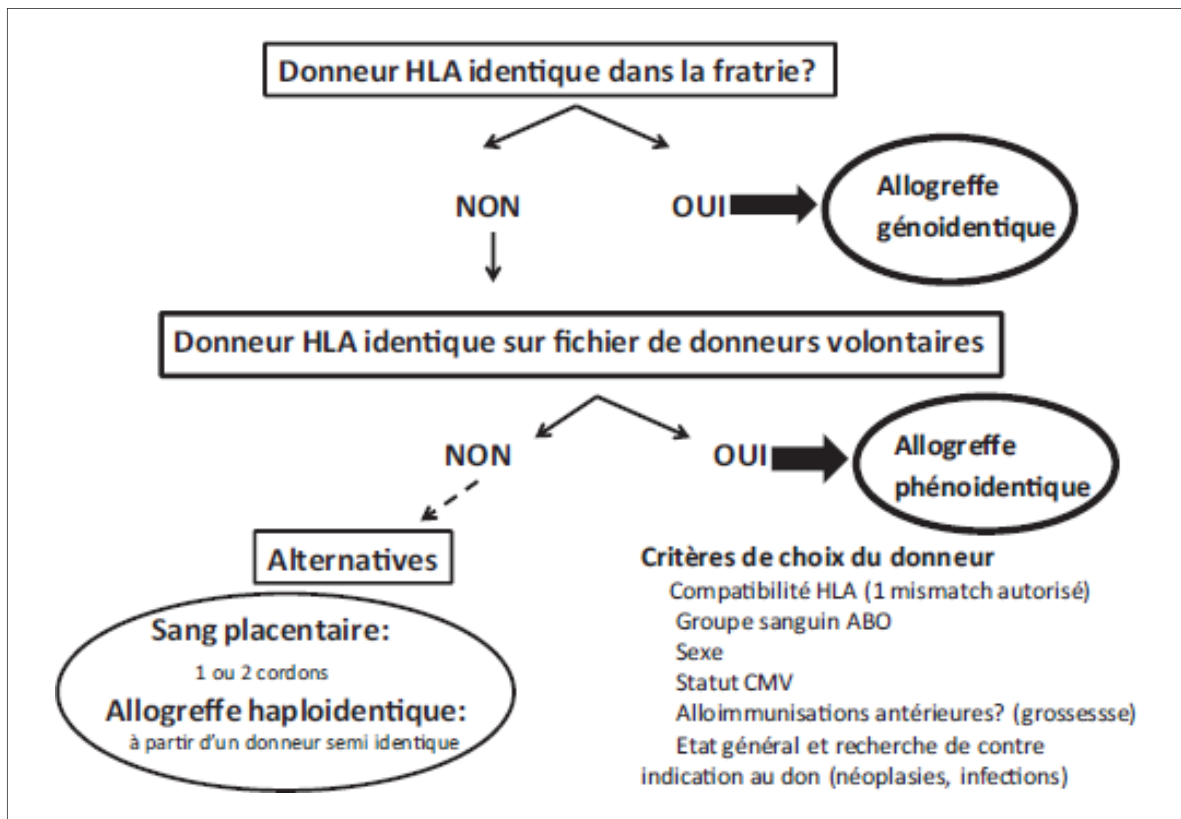


Figure 22 : Algorithme concernant le choix du donneur [130]

## IV. Les étapes de l'allogreffe:

L'allogreffe de CSH peut être décrite en 4 grandes étapes :

1. Le conditionnement qui permet la destruction de l'hématopoïèse résiduelle et d'obtenir un état d'immunodépression de l'hôte pour éviter le rejet du greffon (Fig.6).
2. La transfusion des CSH correspondant traditionnellement au jour zéro J0.
3. La reconstitution hématologique. L'aplasie dure entre 12 et 30 jours.
4. La reconstitution immunologique qui peut nécessiter plusieurs mois voire plusieurs années.

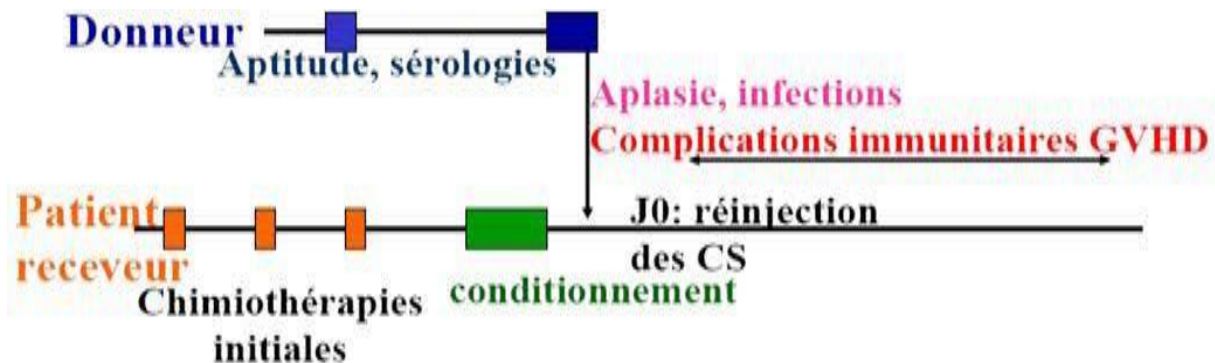


Figure 23 Les étapes de l'allogreffe de CSH [131]

### 1. Transfusion des CSH et la phase d'aplasie

Avant l'administration des greffons préalablement collectés et conservés, il faut décongeler les CSH qui ont été cryoconservée. Cela se fait par un réchauffement rapide au bain marie à 37°C ou 40°C puis par un lavage du greffon

pour éliminer le DMSO toxique pour l'Homme si il est injecté.

Quelques jours sont encore nécessaires avant que les cellules de la greffe soient réinjectées pour permettre l'élimination complète des drogues chimiothérapeutiques employés pour le conditionnement car ils pourraient détruire la greffe. Le jour de la greffe, désigné par définition le jour zéro (J0).

L'administration du greffon est réalisée de manière assez simple et est identique quel que soit son origine (moelle osseuse, sang périphérique ou sang de cordon). La procédure est similaire à une transfusion sanguine, mais elle doit être administrée dans les gros vaisseaux sanguins par un cathéter central placé dans une cage thoracique. L'injection de la suspension prend généralement plusieurs heures. Les patients doivent être examinés fréquemment à la recherche des signes de complications, à savoir de fièvre, les frissons, l'urticaire, baisse de la tension artérielle ou essoufflement. Souvent, les patients ne ressentent aucun effet secondaire lié à la transfusion.

L'agent de cryoconservation contenu dans la suspension de cellules souches décongelées peut également entraîner des réactions chez les patients recevant ce traitement. Les effets secondaires comprennent des maux de tête, des nausées, es bouffées vasomotrices et un essoufflement. Ces problèmes peuvent généralement être contrôlés.. Après la greffe, le patient se retrouve généralement en aplasie. Pendant cette période, le patient est exposé à des complications infectieuses ainsi qu'à des complications liées au conditionnement (mucite, maladie veino-occlusive). Les cellules réinjectées vont alors se loger dans la moelle osseuse et produire les nouvelles cellules du sang. Habituellement, deux à cinq semaines après la transplantation, la greffe des cellules du donneur commence à devenir apparente, comme l'indique l'apparition de globules blancs normaux dans le sang du patient. Des transfusions sanguines régulières de globules rouges et de plaquettes sont effectuées jusqu'à ce que les cellules

souches transplantées rétablissent la fonction de la moelle osseuse.

Le patient est étroitement surveillé par des examens physiques, des tests sanguins, des examens d'imagerie médicale et d'autres examens pour s'assurer que les principaux organes tels que le cœur, les poumons, les reins et le foie fonctionnent normalement [132].

## **2. La prise de greffe et le chimérisme :**

La sortie d'aplasie est définie en par le premier des trois jours consécutifs pour lequel le taux de PNN est  $\geq 500/\text{mm}^3$ . La prise de greffe se traduit par une sortie de l'aplasie chez le patient associée à une reconstitution hématologique d'origine allogénique évaluée par l'étude du chimérisme. La non prise de greffe (rejet primaire) est définie par une absence de sortie de l'aplasie après le 60ème jour pour les allogreffes de cellules souches, ou par une reconstitution hématologique autologue évaluée par l'étude du chimérisme. Le chimérisme est un test biologique qui permet de déterminer la proportion de cellules hématopoïétiques du donneur et du receveur. On considère que la greffe a pris si les cellules du donneur sont détectées à un taux  $> 5\%$  avec l'objectif d'atteindre à terme un taux de 100%. Le rejet est rare en allogreffe. Les facteurs de risque de rejet primaire sont les allogreffes de SC, les mismatches HLA entre donneur et receveur, la présence d'anticorps anti-HLA dirigé contre le donneur chez le patient, l'incompatibilité sexuelle entre donneur et receveur. La perte secondaire du greffon (rejet secondaire) est souvent associée à une rechute de l'hémopathie [133]

## **3. La reconstitution immunitaire**

La reconstitution immunitaire a lieu progressivement au cours des mois suivant l'allogreffe avec initialement la restauration de l'immunité innée (PNN, monocytes, macrophages, cellules NK), puis plus tardivement, la restauration de l'immunité adaptative (lymphocyte B et T). De nombreux facteurs, tels que le type

de greffon (SC), le type de greffe, la présence d'une GvH ralentissent la reconstitution immunitaire[133].

### **V. Effet bénéfique de l'allogreffe dans le traitement des hémopathies malignes « La réaction du greffon contre la leucémie (effet GvL) :**

les lymphocytes T CD4 et CD8, les cellules NK et les cellules présentatrices d'antigène, sont les principales cellules immunitaires impliquées dans la GVL. les antigènes mineurs d'histocompatibilité et les peptides polymorphes présentés par les molécules HLA dans les cellules receveuses constituent les principales antigènes. un polymorphisme d'un ou de quelques nucléotides dans les gènes homologues du donneur ou du receveur explique l'immunogénicité des antigènes mineurs d'histocompatibilité [134]. une GVHD est la conséquence de la réaction Des lymphocytes T du donneur avec les antigènes secondaires d'histocompatibilité du receveur qui sont largement exprimés sur les cellules hématopoïétiques et les cellules endothéliales. Alors que l'effet anti-tumoral de la greffe ,résulte de l'interaction des lymphocytes T avec un antigène mineur d'histocompatibilité exprimé uniquement à la surface des cellules hématopoïétiques du receveur .les lymphocytes B jouent également un rôle dans l'effet anti-tumoral de la greffe , et ce par la production d'anticorps. A noter que les malades de sexe masculin recevant des greffes de donneurs de sexe féminin présentent des anticorps dirigés contre des gènes exprimés sur le chromosome Y , et ont un risque réduit de récurrence mais un risque important de GVHD chronique[135].

## VI. Complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

la greffe allogénique de cellules souches est munie d'un taux de morbidité et de mortalité très élevé. Plusieurs facteurs déterminent l'incidence et la gravité des complications de l'allogreffe, à savoir antécédents, âge, statut de l'hémopathie avant greffe et aussi les modalités de transplantation (conditionnement, source du greffon, compatibilité HLA entre donneur et receveur, prophylaxie infectieuse, immunosuppresseurs)

### 1. Complications infectieuses

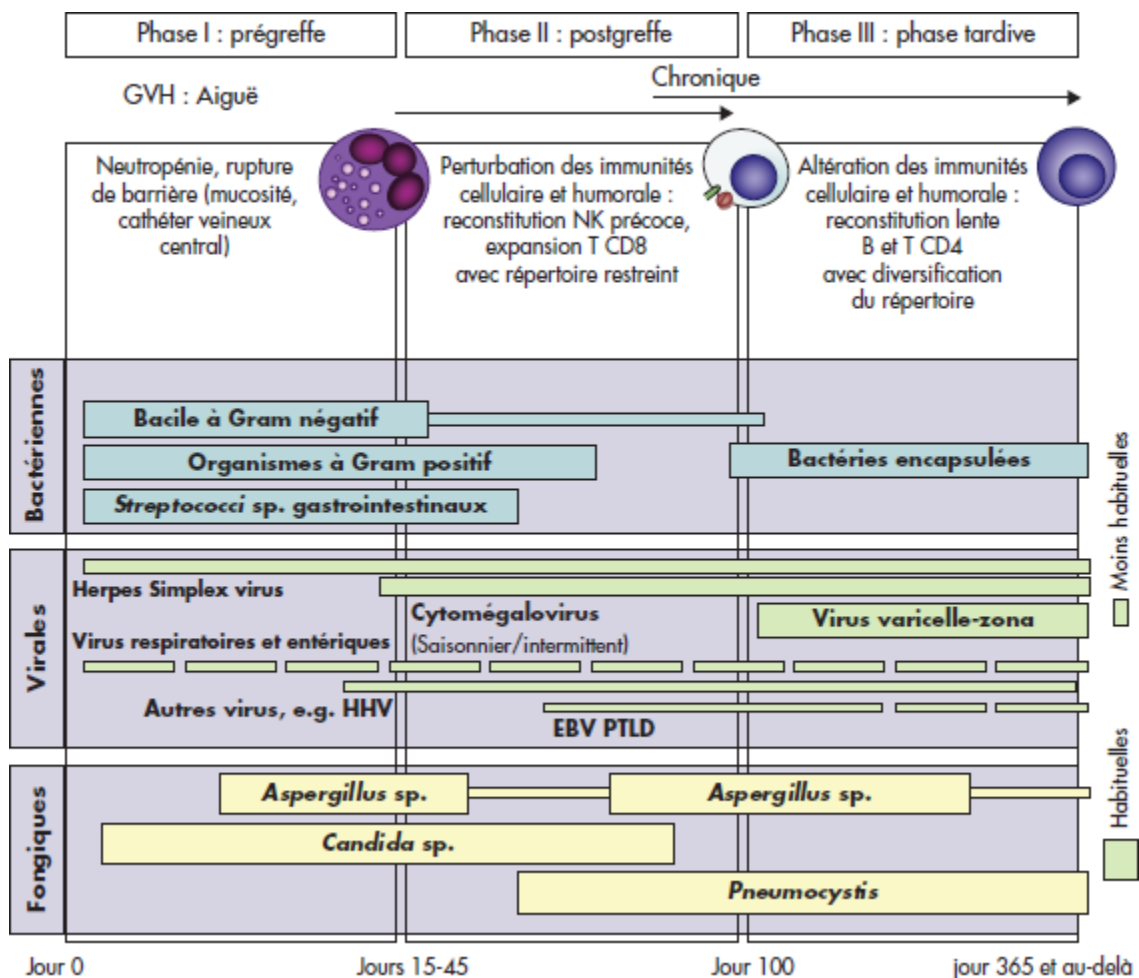
Le contexte infectieux va dépendre en partie du type de donneur. Une incidence significativement plus importante d'infections bactériennes et virales a été notée au cours des greffes d'USP ou à partir de donneurs non apparentés 9/10 comparativement aux greffes avec donneurs phéno-identiques. La source du greffon et le type de conditionnement influencent aussi le risque infectieux. Enfin, les germes impliqués varient en fonction du délai, suivant la réinjection des cellules souches (figure ) [129].

- **Phase I** : l'aplasie Cette période est caractérisée par une neutropénie profonde, secondaire au conditionnement, associée à des mucites et des lésions vasculaires. Elle est marquée par des infections bactériennes (bacilles à Gram négatif et positif) et virales (herpès simplex virus, [HSV]). Sur le plan fongique, on note des candidoses et les aspergilloses invasives.

- **Phase II** : de la sortie d'aplasie au centième jour L'immunodépression est liée à un déficit de l'immunité cellulaire et humorale, malgré une reconstitution

précoce des lymphocytes NK. Les réactivations du CMV et du virus d'Epstein-Barr (EBV), les infections fongiques a *Candida* et a *Aspergillus* sp, ainsi que la pneumocystose y sont fréquentes alors que le risque bactérien est faible.

• **Phase III** : du centième jour à la reconstitution immune Durant cette phase, le répertoire lymphocytaire se reconstitue progressivement sur plusieurs mois avec les lymphocytes B et T CD8+ puis les T CD4+. Le risque d'aspergillose, de pneumocystose et de réactivations CMV et EBV persiste. On note également des réactivations du virus varicelle-zona (VZV) et des infections bactériennes a germes encapsulés.



**Figure 24 : Infections selon les différentes phases de l'allogreffe de CSH [136]**

## 2 Complications liées à la toxicité du traitement :

### - Complications d'origine endothéliale

• **La maladie veino-occlusive** également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale du foie se présente cliniquement sous la forme d'un ictère et d'une hépatomégalie douloureuse et d'une rétention hydro-sodée avec prise de poids. Sur le plan anatomo-pathologique, l'événement initiateur correspond à une altération de l'épithélium des sinusoides hépatiques par la chimiothérapie (alkylants principalement) [137]. Des événements thrombotiques puis une occlusion des ces sinusoides peuvent aboutir à une hypertension portale. Cette complication survient entre 8 et 14% des cas avec un conditionnement myéloablatif et dans moins de 2% des cas avec un conditionnement atténué [138] .

• **La microangiopathie thrombotique** liée à l'allogreffe de CSH,

- **la pneumopathie interstitielle diffuse et des complications neurologiques.**

- **Complications au long terme** : cancers secondaires, cataracte, stérilité ...

## 3. Les conflits immunologiques :

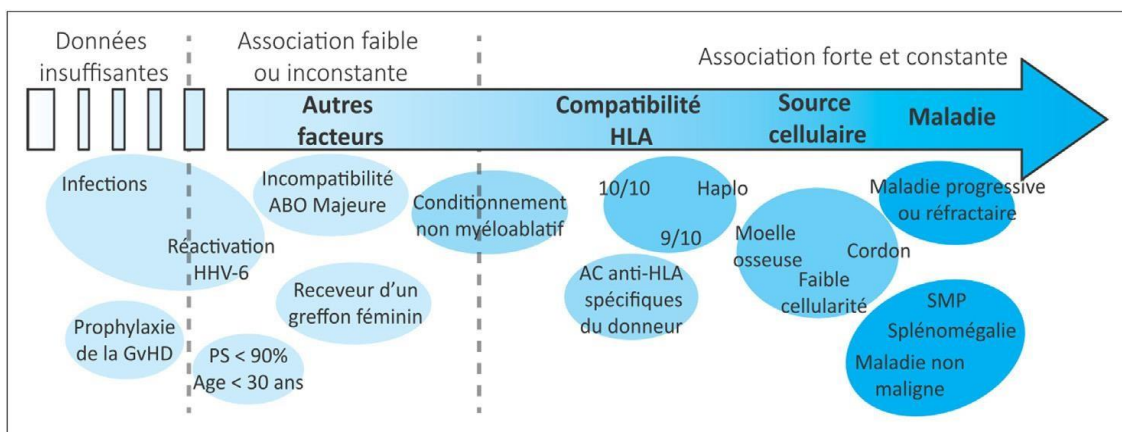
### a. La non-prise ou rejet de greffon :

La prise de greffe est définie par le premier des trois jours consécutifs au cours desquels le taux de polynucléaires neutrophiles est supérieur ou égal à  $0,5 \cdot 10^9 /L$ . la non prise ou le rejet représente la destruction des cellules greffées par des cellules immunologiquement actives du receveur.

Le rejet de greffe est soit primaire soit secondaire après une prise de greffe initiale. Le rejet de greffe primaire est classiquement défini par une absence de prise

de greffe 42 jours suivant la transplantation. Cette complication est rare pour toutes greffes allogéniques confondues l'incidence globale de la non-prise de greffe est estimée à 5,5 % dans les études rétrospectives les plus récentes [139, 140].

Les principaux facteurs de risque sont la faible richesse du greffon, les disparités HLA entre donneur et receveur, la présence chez le receveur d'un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène HLA présent chez le donneur, les greffes de ficher ou de sang de cordon, les greffes T-déplétées ainsi que les infections virales.



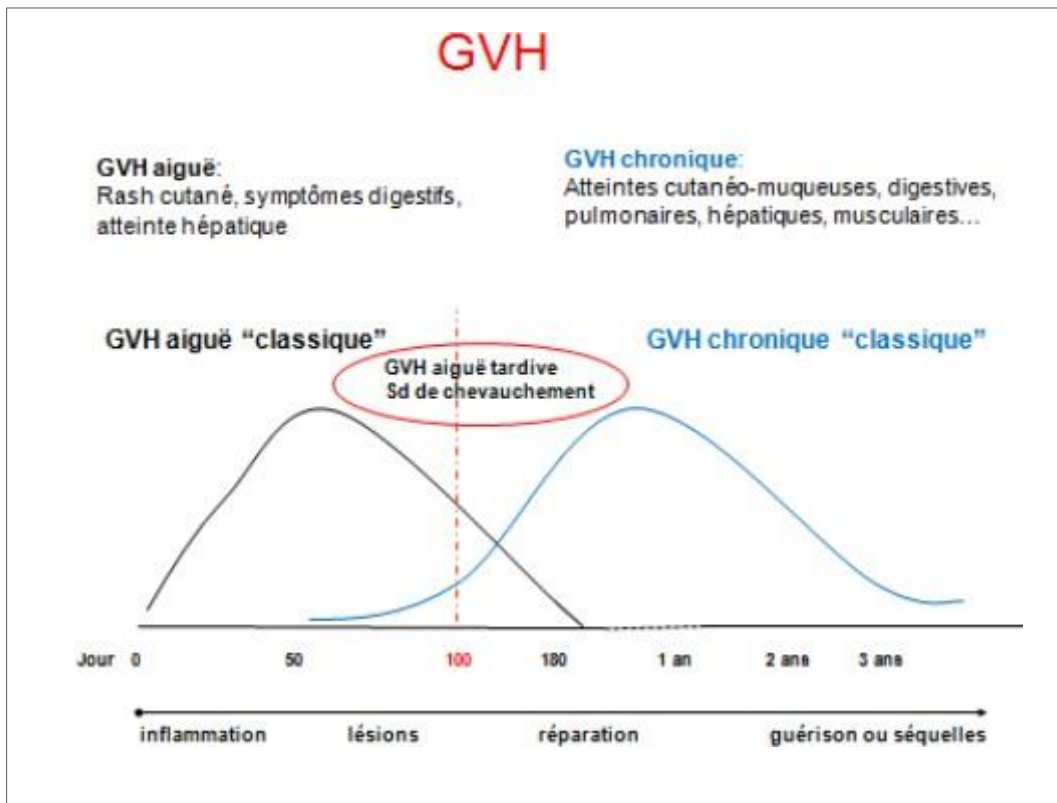
**Figure 25 : Facteurs associés à la non-prise de greffe [141]**

La prise en charge après une non-prise de greffe n'est pas standardisée. Si plusieurs options existent (diminution de l'immunosuppression, administration de facteurs de croissances, infusion de lymphocytes du donneur, administration de cellules souches mésenchymateuses), celles-ci ne sont pour le moment pas validées, la greffe de sauvetage restant le standard dans cette situation [142].

### **b. Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)**

Elle correspond à une agression des organes du receveur par le système

immunitaire et particulièrement les lymphocytes T du donneur. Fréquente, elle est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables. Son mécanisme d'action et sa présentation clinique sont différents selon son caractère aigu ou chronique (figure 9).



**Figure 26 : Cinétique de survenue de la GVH aiguë et de la GVH chronique**

La GVH aiguë a été définie historiquement comme celle survenant dans les 100 premiers jours suivant l'allogreffe. La GVH chronique survient classiquement au-delà de 100 jours après la transplantation. Cependant, ces manifestations chroniques peuvent apparaître plus précocement ; inversement, des symptômes de GVH aiguë peuvent survenir au-delà de ce délai, notamment après réinjection de lymphocytes de donneur.

En 2005, la conférence de consensus du NIH (National Institute of Health) a proposé que la définition de la GVH aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe (Tableau 2). Ainsi, à côté des GVH aiguës et chroniques classiques survenant dans les délais habituels avec des signes cliniques de type purement aigu ou chronique, certains patients présentent des GVH aiguës tardives, récidivantes, persistantes, et d'autres associent des signes de GVH chronique et aiguë, ce qui correspond à des formes de chevauchement.

**Tableau 7 : Classification de la GVH aiguë et chronique selon Filipovich et coll.[143]**

| Category  | Time of Symptoms after HCT or DLI | Presence of Acute GVHD Features <sup>a</sup> | Presence of Chronic GVHD Features <sup>a</sup> |
|---|-----------------------------------|--|--|
| <b>Acute GVHD</b>                               |                                   |  |  |
| Classic acute GVHD                              | ≤100 d                            | Yes  | No   |
| Persistent, recurrent, or late-onset acute GVHD | >100 d                            | Yes  | No   |
| <b>Chronic GVHD</b>                             |                                   |  |  |
| Classic chronic GVHD                            | No time limit                     | No   | Yes  |
| Overlap syndrome                                | No time limit                     | Yes  | Yes  |

**i. La maladie du greffon contre l'hôte aiguë :**

**.Physiopathologie :**

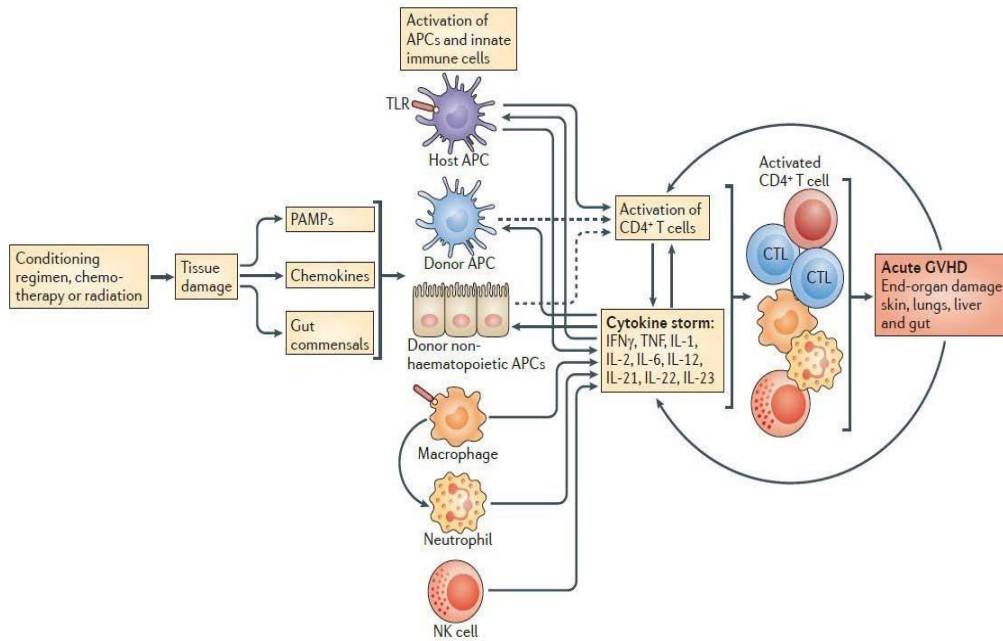
Le développement de la GvH aiguë nécessite la coexistence de différentes conditions énoncées par Billingham et al. en 1966 :

1. le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes ;
2. le patient doit être suffisamment immunodéprimé pour ne pas rejeter le greffon ;
3. le patient doit exprimer des gènes d'histocompatibilité différents de ceux du donneur.

Un quatrième critère a été précisé ultérieurement à savoir la migration des cellules immunocompétentes du donneur vers les tissus cibles[144].

Outre ces conditions indispensables à la survenue d'une GvH aiguë, l'étude de sa physiopathologie à partir d'un modèle murin mis au point par Ferrara et al. a révélé l'importance de l'atteinte du tube digestif dans l'amplification de la GvH aiguë. Son mécanisme peut être résumé en trois phases:

- Phase 1 : le conditionnement provoque des dommages tissulaires responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  en particulier) et d'une translocation intestinale microbienne;
- Phase 2 : le TNF- $\alpha$  active la présentation des antigènes de l'hôte par les CPA via le CMH et contribue à stimuler l'alloréactivité des LcT du donneur ;
- Phase 3 : La cytotoxicité des LcT activés aggrave les dommages muqueux et majore la translocation d'agents microbiens ou pathogènes associated molecular patterns (PAMP) tels que le lipopolysaccharide (LPS), qui favorisent l'emballage du processus [145-147].



**Figure 27 :** La réaction en chaîne de la GVHa selon Blazar et coll.[148]

**Etape 1 : Activation des cellules de l'hôte.**

La première phase de la GVH aiguë survient avant que les cellules du donneur ne soient administrées et commence au moment du conditionnement du patient. Les dégâts tissulaires, endothéliaux et épithéliaux, causés par des facteurs tels que la maladie sous-jacente, le traitement de cette maladie, les infections et le conditionnement prégreffe, peuvent permettre une activation cellulaire et une libération de cytokines pro-inflammatoires incluant le tumor necrosis factor (TNF) alpha, l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6 et le granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ainsi qu'une augmentation des taux de lipopolysaccharides (LPS). Ces cytokines induisent une augmentation de l'immunogénicité des antigènes de l'hôte et de l'expression des molécules d'adhésion, permettant aux cellules T du greffon de reconnaître les antigènes de l'hôte.

Les dégâts de la muqueuse gastro-intestinale induits par le conditionnement

pré-greffe peuvent permettre aux bactéries et aux endotoxines bactériennes d'entrer dans la circulation systémique à partir du tractus gastro-intestinal, augmentant la sécrétion de cytokines inflammatoires à partir des macrophages [146, 149].

**Étape 2 : Activation des CPA et des cellules du donneur.**

Cette phase correspond à la mise en place de la réponse immune. L'activation des cellules T du donneur constitue la deuxième phase de la GVH aiguë. Ces cellules reconnaissent les cellules présentant l'antigène (CPA) de l'hôte, et se différencient en cellules T-Helper de type TH-1 qui sécrètent l'interféron (IFN) gamma et l'IL-2.

Les alloantigènes peuvent être présentés selon deux concepts : soit directement par les CPA de l'hôte, soit indirectement par les CPA du donneur, mais il semble que la présentation directe soit prépondérante pour induire la GVH. Selon la restriction allogénique attachée au système HLA, les antigènes présentés au sein des molécules HLA de classe I stimulent les lymphocytes CD8+ (cluster of differentiation) cytotoxiques, ceux présentés au sein des molécules HLA de classe II stimulent les lymphocytes CD4 auxiliaires[150]. Par la suite, des signaux de costimulation entre le lymphocyte T et la CPA[151] permettent d'amplifier la réaction d'activation de ces cellules T, notamment grâce à la production et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type TH-1. Ces molécules de costimulation sont les suivantes : CD40L, CD28, CD4, CD8, LFA-1 (leukocyte functional antigens 1), LFA-2, CD44 et CTLA4. Le principal signal de costimulation entre la CPA et le lymphocyte T est représenté par les molécules B7 qui lient le CD28 ou le CTLA4 respectivement sur les cellules T naïves et activées. Parmi les cytokines pro-inflammatoires, on note l'IL-2 qui joue un rôle primordial dans l'activation, la prolifération, et l'amplification de la réponse T, et l'IL-15 qui initie la division des cellules T. L'IFN- $\gamma$  active les cellules natural killer (NK) et les macrophages tissulaires, en synergie avec le TNF $\alpha$ . Il favorise aussi l'expression de molécules d'adhésion, des chémokines et des molécules HLA à la surface des cellules effectrices, il active les macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et du monoxyde d'azote (NO), il régule la mort cellulaire des cellules T activées par la voie FasFas ligand[149, 152].

### **Etape 3 : Destruction des tissus cibles**

Cette phase correspond à un ensemble de mécanismes complexes à l'origine des lésions des tissus et des organes. Les cellules TH-1, qui se sont différenciées durant la phase 2, induisent des lymphocytes T cytotoxiques et activent des cellules NK. Ces cellules attaquent alors des cellules cibles variées de l'hôte, via la voie Fas-Fas ligand et la voie des perforines [153]. Les cellules TH-1 peuvent aussi stimuler les macrophages qui augmentent leur production de cytokines inflammatoires telles que : le TNF $\alpha$ , l'IL-1 et le NO. En réponse à la stimulation par les endotoxines qui sont entrées dans la circulation sanguine à partir du tractus gastro-intestinal, ces molécules cytotoxiques attaquent directement des tissus variés de l'hôte et sous-tendent les manifestations cliniques de la GVH aiguë.

#### ***1.2. Manifestations cliniques et histologique :***

Elle se produit chez 30 à 50 % des patients allogreffés . Les organes les plus souvent atteints sont la peau, le tube digestif et le foie . L'atteinte cutanée, en général inaugurale, réalise un érythème morbilliforme parfois prurigineux, prédominant sur le visage, les faces d'extension des membres, le thorax, et surtout les paumes, les plantes et les régions rétro-auriculaires. Son évolution, souvent enrayée par le traitement, peut se faire vers la diffusion des lésions qui deviennent confluentes et pourpres. À un stade de plus peuvent apparaître, plus rarement, des décollements cutanés, d'abord localisés et provoqués (signe de Nikolsky), puis diffus et spontanés, réalisant une authentique épidermolyse (Fig. 4). L'atteinte digestive se manifeste par une diarrhée subaiguë, d'intensité variable, parfois dysentérioriforme, associée ou non à des douleurs abdominales.

La surinfection, les hémorragies associées, la dénutrition peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte hépatique, en règle plus tardive, est surtout biologique, associant à des degrés variables cytolysse et surtout cholestase, mais en règle sans insuffisance hépatocellulaire. La classification de la GVHD aiguë est réalisée en fonction du nombre et de la sévérité des localisations de la maladie. Glucksberg, dès 1974, a publié la première classification, dans laquelle un score de 1 à 4 est donné à chaque organe en fonction de la sévérité de l'atteinte (Tableau 3), et le score global de I à IV tient compte de l'atteinte de l'ensemble des organes et de l'état général (Tableau 4). Il est classique de séparer les grades II-IV cliniquement significatifs et nécessitant un traitement, des grades I-II [154]. Plus récemment, l'International Bone Marrow Transplant (IBMTR) a proposé une autre classification également corrélée au pronostic (Tableau 5).

**Tableau 8 : Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë par organe (Glucksberg) [56].**

| Stade | Peau  | Foie                                 | Intestin  |
|-------|---|--------------------------------------|---|
| 1     | Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25% de la surface corporelle | Bilirubine 2-3mg/dl (34-50µm/l)      | Diarrhée > 500ml/jour nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie |
| 2     | Éruption maculopapuleuse touchant 25% à 50% de la surface corporelle    | Bilirubine 3,1-6mg/dl (51-102µm/l)   | Diarrhée > 1000 ml/jr   |
| 3     | Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50% de la surface corporelle  | Bilirubine 6,1-15mg/dl (103-255µm/l) | Diarrhée > 1500 ml/jr   |
| 4     | Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation      | Bilirubine > 15mg/dl (>255µm/l)      | Diarrhée > 1500 ml/jr + douleurs abdominales ± iléus  |

**Tableau 9 : Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë (Glucksberg)[154].**

| Grade | Atteinte par organe  |
|-------|--|
| I     | Peau : 1 à 2   |
| II    | Peau : 1 à 3<br>Intestin et /ou foie : 1<br>Altération modérée de l'état général |
| III   | Peau : 2 à 3<br>Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général |
| IV    | Peau : 2 à 4<br>Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général |

**Tableau 10 : Score de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë selon l'International Bone Marrow Transplant (IBMTR)[155].**

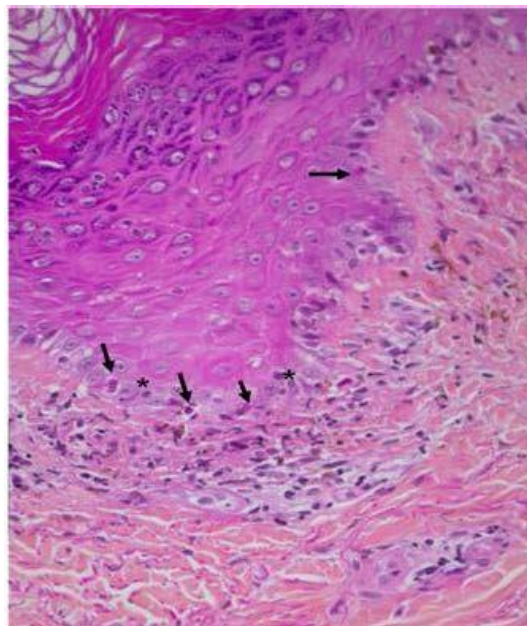
| INDEX | Peau          |                  | Foie          |                     | Intestin      |                 |
|-------|---------------|------------------|---------------|---------------------|---------------|-----------------|
|       | Stade maximal | Surface atteinte | Stade maximal | Bilirubine (µmol/l) | Stade maximal | Diarrhée (ml/j) |
| A     | 1             | <25 %            | 0             | <34                 | 0             | <500            |
| B     | 2             | 25-50 % ou       | 1-2           | 34 – 102            | 1-2           | 550 – 1500      |
| C     | 3             | > 50 % ou        | 3             | 103 à 255 ou        | 3             | >1500           |
| D     | 4             | Décollement ou   | 4             | >255 ou             | 4             | Iléus           |

Sur le plan histologique, en cas d'atteinte cutanée, des cellules T alloréactives attaquent avec prédilection les assises épithéliales basales de l'épiderme, entraînant une apoptose des cellules malpighiennes basales, voire

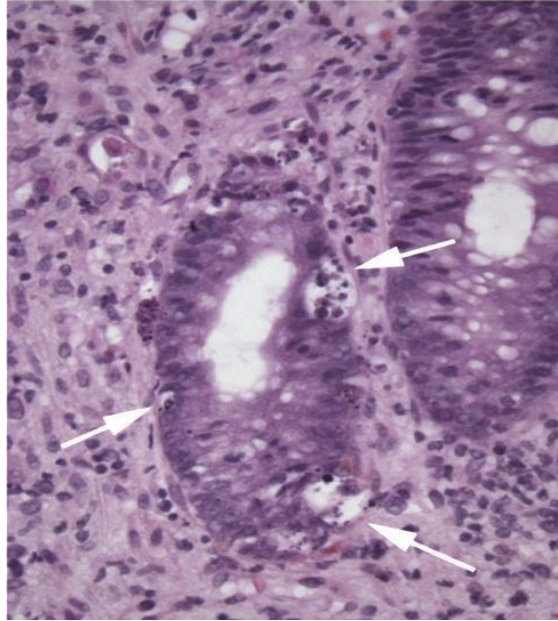
dans les formes les plus graves de l'ensemble de l'épiderme.

Les lésions histologiques sont identiques dans le grêle et le côlon : nombreuses aspects apoptotiques dans la partie basale des glandes muqueuses puis destruction étendue des glandes remplacées par un tissu de granulation peu dense contenant des macrophages et des lymphocytes.

L'atteinte hépatique se caractérise par une agression des cellules épithéliales biliaires des canaux intra-hépatiques de petit calibre et se traduit par une cholestase.



**Figure 28 : Lésions de GVH aigüe cutanée : plusieurs corps de nécrose kératinocytaires au niveau de l'assise basale de l'épiderme (flèches), associés à quelques lymphocytes en exocytose satellites (astérix) coloration Hématéine- éosine-safran (HES), grossissement X200 (avec l'aimable autorisation du Dr Bossard, CHU Nantes)**



**Figure 29 : Lésions de GVH aigüe colique : Corps de nécrose apoptotique dans le fond des cryptes glandulaires de la muqueuse colique (flèches) coloration Hématéine-éosine-safran (HES), grossissement X400 (avec l'aimable autorisation du Dr Bossard, CHU Nantes).**

**ii. La maladie du greffon contre l'hôte chronique :**

***ii .1Physiopathologie :***

La physiopathologie de la GVH chronique est moins bien connue mais les lymphocytes T auto-immuns semblent jouer un rôle majeur. Pour la compréhension de la physiopathologie de la GVH chronique, un modèle murin a été utilisé. Il n'est toutefois pas très pertinent pour la GVH chronique humaine, d'une part parce que les cellules B ne survivent pas après une greffe de moelle osseuse chez l'homme et d'autre part parce que, chez l'homme, la glomérulonéphrite est une manifestation inhabituelle de la GVH chronique. Néanmoins, ce modèle a permis de mettre en évidence des éléments-clés dans le mécanisme de la GVH chronique humaine :

- la physiopathologie de la GVH chronique est dépendante de la présence continue de cellules T du donneur réactives à l'hôte ;
- l'activation des lymphocytes TH-2 est prédominante dans la GVH chronique.

Les études chez la souris et chez l'homme ont révélé une involution de l'épithélium du thymus, une déplétion des lymphocytes, une modification de l'aspect des corpuscules de Hassal et une perte de la fonction thymique, en particulier l'élimination des clones T auto-immuns. Le thymus est endommagé par le conditionnement prégreffe, la GVH aiguë et l'âge [156, 157].

Pris ensemble, ces éléments suggèrent que la GVH chronique pourrait être due à une réponse immune de type "TH-2" des cellules CD4 du donneur qui échappent à la sélection négative du thymus et qui reconnaissent les antigènes du CMH des CPA de l'hôte. Ces clones T auto-immuns du donneur entraînent des lésions tissulaires par infiltration directe et dysrégulation des cytokines. Ils produisent une réponse cytokinique TH-2, notamment de l'IL-4 qui favorise la production d'auto-anticorps (contre des antigènes tissulaires variés de l'hôte) et d'IL-10 qui inhibe la production d'anticorps contre les antigènes de l'environnement[158].

Le modèle présenté par Ferrara et al. [159] propose un rôle différentiel des cytokines de profil TH-1 et TH-2, avec la dichotomie suivante : les cytokines TH-1 sont associées à la GVH aiguë, les cytokines TH-2 sont associées à la GVH chronique. Ce schéma n'est sans doute pas si simple. Les cellules T du donneur produisent des cytokines TH-1, pourtant il a été démontré chez la souris que l'administration de cytokines comme l'IL-2 ou l'IFN $\gamma$  permettait d'atténuer la GVH aiguë. Muraille et Leo[39] ont proposé l'existence d'une boucle de régulation «IL-12 /IL-10», qui pourrait modifier la balance TH-1/TH-2. L'IL-12

a normalement pour rôle d'induire la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes de profil TH-1. Elle induit une réponse inflammatoire TH-1, inhibée par l'IL-10. Il a été démontré qu'une production spontanée et importante d'IL-10 lors des premières étapes de la greffe aurait un rôle protecteur vis-à-vis de la GVH25. L'IL-10 exercerait donc un rôle anti-inflammatoire TH-2 et serait induite par l'IL-12. L'IL-12 aurait alors pour action d'induire progressivement une réponse TH-2 à la place d'une réponse TH-1, et la production d'IL-10.

### *ii .2 .Manifestations cliniques :*

Les caractéristiques cliniques sont souvent similaires à celles de certaines maladies auto-immunes telles que la sclérodémie, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la cirrhose biliaire primitive[160] .Tous les organes peuvent être atteints mais ce sont principalement l'atteinte cutanée, buccale, hépatique, oculaire ou encore pulmonaire qui sont au premier plan. Sa survenue peut être progressive (continuum entre la GvH aiguë et GvH chronique), quiescente (apparition suite à une GvH aiguë résolutive) ou de novo (apparition d'une GvH chronique sans GvH aiguë au préalable).

L'incidence de la GvH chronique varie en fonction de plusieurs paramètres liés à l'allo-CSH, à savoir : le degré d'incompatibilité du greffon, de la source du greffon, ou encore l'âge du patient [161]. Elle peut atteindre 70% des patients et survient en général dans les 3 ans suivant l'allo-CSH. A l'instar de la GvH aiguë, le diagnostic est clinique mais une confirmation histologique est généralement nécessaire. Avant tout traitement, la gravité et l'étendue de la GvH chronique doit être appréciée. La première classification a été proposée par l'équipe de Seattle en 1980 et classait la GvH chronique comme limitée ou extensive. Les recommandations du NIH proposent un score plus précis classant la GvH chronique en 3 groupes : légère, modérée ou sévère

**Tableau 11 : Classification de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique [162].**

| Grade    | Type d'atteinte  |
|----------|--|
| Limité   | Atteinte cutanée localisée et/ou atteinte hépatique  |
| Extensif | <p>Atteinte cutanée généralisée ou Atteinte cutanée localisée, ou atteinte hépatique, plus l'une des atteintes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologie hépatique montrant une hépatite chronique agressive, une nécrose ou une cirrhose ou</li> <li>- atteinte oculaire (Schirmer &lt; 5 mm) ou</li> <li>- atteinte salivaire ou buccale démontrée par biopsie (syndromre sec ) ou</li> <li>- atteinte de tout autre organe</li> </ul> |

**iii. Prise en charge de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique :**

***iii .1 .Prophylaxie :***

Le standard établi, en termes de prophylaxie de la GVH aiguë, est l'association de méthotrexate à un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) dans les greffes à conditionnement myéloablatifs . La ciclosporine est le plus utilisé à la posologie de 2 à 3 mg/kg/j, dont la durée d'administration est variable en fonction du type de conditionnement et des chimiothérapies utilisées et associé au méthotrexate 15 mg/m<sup>2</sup> a J1 puis 10 mg/m<sup>2</sup> a J3, J6 et J11 pour les conditionnements myéloablatifs. Plus récemment, le mycophénolate mofetil a la posologie de 15 mg/kg/12 h a montré, en association avec la ciclosporine, une action synergique en prévention de la GVH aiguë dans le cas des allogreffes avec conditionnement non myéloablatif.

Le sirolimus a été testé sans montrer son efficacité dans des essais de phase III. Plusieurs molécules sont à l'étude :

Le bortezomib, le maraviroc, le cyclophosphamide ou encore le vorinostat. Pour la prévention de la GVH chronique, le SAL a démontré son efficacité dans les greffes non apparentées et les greffons issus de cellules souches périphériques. Sa place est moins claire en cas de donneurs géno-identiques. La prévention de la GVH doit être adaptée pour favoriser l'effet GVL, limiter le risque de rechute et le risque infectieux.

### ***iii .2.Traitement de la GVH aigue :***

Il est empirique et peu d'agents sont véritablement actifs dans les GVH les plus sévères.

La prednisone est le traitement de choix. Sa posologie est de 2 à 5 mg/kg par jour. Les modifications de doses et la durée du traitement sont fonction de l'évolution clinique des divers symptômes de la GVH.

Dans les GVH dites corticorésistantes, d'autres immunosuppresseurs ont été utilisés comme le sérum anti lymphocytaire, l'anticorps anti IL-2R, les anticorps anti- TNF. Mais ces traitements favorisent les infections opportunistes et donc ils n'améliorent pas la survie à long terme.

### ***iii .3.Traitement de la GVH chronique [163] :***

L'utilisation d'un traitement systématique est bien souvent nécessaire pour prendre en charge la maladie chronique du greffon contre l'hôte.

Dans la majorité des cas, le patient développe une maladie extensive avec ou sans thrombopénie associée. Le traitement de choix demeure l'association Ciclosporine – Prednisone, malheureusement efficace que pour environ la moitié des patients obligeant ainsi le passage à une deuxième ligne thérapeutique. Actuellement, c'est la jonction d'Acide Mycophénolique à une association Ciclosporine – Prednisone qui est choisie mais qui, bien entendu, mérite confirmation dans les essais de phase III en cours.

En l'absence de réponse à une trithérapie, les choix thérapeutiques demeurent réduits. Les approches les plus prometteuses actuellement, étant le Rituximab, la Photo chimiothérapie extracorporelle et éventuellement un Sirolimus.

Les traitements de supports sont fondamentaux pour la prise en charge du patient. Ils associent l'utilisation de larmes artificielles et de collyre pour traiter les éventuelles syndromes secs et/ou les surinfections, le fluor est utilisé pour prévenir les caries dentaires associées aux GVH chroniques buccales. L'utilisation de crème solaire à écran total est fondamentale pour éviter les poussées de GVH chroniques induites par les érythèmes solaires .

Une prise en charge nutritionnelle est nécessaire de manière à apporter un apport métabolique suffisant chez ces patients qui peuvent présenter des syndromes de malabsorption intestinale à minima.

Enfin, c'est certainement la prophylaxie anti-infectieuse qui joue le rôle le plus important dans ces traitements dits de support. En effet, l'antibioprophylaxie contre les germes capsulés notamment pneumocoque est

indispensable soit par Amoxicilline soit par Pénicilline orale. Les patients qui ont une maladie du greffon contre l'hôte sont également à risque de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* et doivent recevoir une prophylaxie appropriée pendant toute la durée du traitement immunosuppresseur et très probablement pour une durée de quelques mois, après l'arrêt de ce traitement immunosuppresseur.

La prophylaxie vis-à-vis des infections virales est plus difficile à déterminer avec certitude. La prévention contre les réactivations à herpès ou à zona par de l'Aciclovir est prônée par beaucoup par contre, la surveillance systématique des infections à Cytomégalovirus tardives reste largement débattue



*Partie 3 :*  
*Intérêt de l'allogreffe*

Malgré les progrès obtenues au cours des 20 dernières années, la greffe allogénique complète, même avec un donneur familial parfaitement compatible, reste une procédure très dangereuse dans le cadre de la prise en charge du myélome. Les morbidité et mortalité initiales liées à cette procédure sont élevées. Même dans les centres les plus expérimentés et avec les meilleures conditions, le taux de mortalité initial est d'environ 15-20%. Dans d'autres centres, des taux de mortalité de 20% à 30% ou plus sont fréquemment signalés. Habituellement, ce sont les complications pulmonaires qui sont les plus critiques pour les patients atteints de myélome. Les avantages potentiels de la greffe allogénique sont le fait que les cellules souches sont exemptes de myélome et elles exercent un effet greffon contre myélome. Mais, malgré ces facteurs, la guérison à long terme est rare. Le suivi à long terme a montré que le taux de récurrence se maintenait à un taux d'environ 7% par an.. De plus, la maladie du greffon contre l'hôte (GHVD, graft-versus-host disease) constitue un problème continu, qui nécessite un traitement et réduit la qualité de vie. L'effet greffon contre myélome peut être stimulé par l'injections de lymphocytes du donneur, avec un bénéfice clinique retrouvé dans certaines séries.

## **I. Greffe de cellules souches allogéniques pour le myélome multiple**

Par rapport à une greffe de cellules souches autologue et à une greffe de cellules souches allogéniques, on utilise des cellules souches « données » collectées auprès d'une personne autre que la personne atteinte de myélome multiple. Cela a l'avantage de transplanter tout un système immunitaire qui peut attaquer les cellules du myélome. La greffe de cellules souches allogéniques est cependant plus compliquée et a des effets secondaires plus importants.

La HDC et l'ASCT sont réalisées beaucoup plus fréquemment que la greffe allogénique car moins de patients ont des donneurs de cellules souches appropriés et les effets secondaires associés à une greffe allogénique sont plus importants. Le risque de mourir en tant que complication d'une greffe autologue est d'environ 1 à 2%, tandis que les décès par greffe allogénique sont significativement plus importants. Le taux de mortalité plus élevé est dû aux infections, aux effets secondaires du traitement à haute dose et à la maladie du greffon contre l'hôte. Ceux-ci se produisent plus fréquemment avec l'âge. Pour un aperçu général du processus de transplantation de cellules souches allogéniques, sélectionnez Transplantation de cellules souches allogéniques.

Malgré la toxicité accrue, certains médecins recommandent la transplantation de cellules souches allogéniques par rapport à l'ASCT car la transplantation de cellules souches allogéniques peut offrir une plus grande chance de guérison. Ainsi, pour les patients plus jeunes qui sont prêts à accepter les risques liés au traitement pour les chances de survie à long terme, une greffe allogénique est une considération sérieuse. Les meilleurs résultats de la transplantation allogénique sont obtenus chez les patients plus jeunes qui ont répondu au traitement initial. Il est important que le test HLA soit effectué au moment du diagnostic pour déterminer la disponibilité d'un donneur de cellules souches afin que le traitement puisse se dérouler en temps opportun.

## **II. Transplantation de tige allogénique comme traitement initial**

Aucune étude clinique comparant directement la transplantation de cellules souches allogéniques à la transplantation de cellules souches autologues pour le traitement du myélome multiple n'a pas été réalisée. Des rapports publiés indiquent que 40% des patients atteints de myélome multiple de moins de 50 ans traités par greffe allogénique sont vivants et sans cancer cinq ans après le traitement. Le risque de mourir à la suite du traitement dans ce groupe de patients peut approcher 20%. Ainsi, les patients doivent peser les probabilités de mortalité liée au traitement par rapport aux probabilités d'amélioration des taux de guérison lorsqu'ils tentent de choisir une stratégie de traitement.

## **III. Transplantation allogénique pour le traitement du myélome multiple récurrent**

Les patients qui présentent une récurrence du myélome après un traitement par chimiothérapie à doses plus faibles ou modérées constituent l'écrasante majorité des patients qui ont reçu des greffes allogéniques à ce jour. La mortalité après transplantation allogénique chez les patients atteints de myélome multiple récurrent est de 40 à 50% et 20% de ces patients survivent sans récurrence de cancer 5 ans après le traitement. Les données sont limitées pour les patients atteints de myélome multiple subissant une greffe allogénique qui ont eu une récurrence de cancer après une greffe autologue. Il y a la possibilité de bénéficier d'une greffe de cellules souches allogéniques dans ce groupe de patients, surtout s'il y a plus d'un intervalle de 2 ans entre les greffes autologues et allogéniques.

#### **IV. Les mini-greffes sont prometteuses pour les patients plus âgés atteints de myélome multiple**

Un traitement contre le cancer moins toxique suivi d'une greffe allogénique de cellules souches pour les patients plus âgés atteints de cancers avancés du sang et de la moelle osseuse tels que le myélome multiple. Ces dernières années, cependant, plusieurs centres de transplantation ont évalué des schémas thérapeutiques moins toxiques, y compris des doses plus faibles de chimiothérapie, de radiothérapie et / ou de thérapie biologique avant une greffe allogénique. Les régimes moins toxiques tuent certaines cellules cancéreuses et suppriment le système immunitaire du patient afin qu'il n'attaque pas les cellules du donneur. Une fois que les cellules du donneur sont infusées au patient, elles peuvent reconnaître les cellules cancéreuses du patient comme étrangères et lancer une attaque contre le cancer. Cette approche est parfois appelée «mini-transplantation» ou «transplantation à intensité réduite (RIT)».

Pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des mini-greffes chez les patients âgés atteints d'un cancer hématologique avancé, les chercheurs ont mené une étude auprès de 372 patients âgés de 60 à 75 ans. Les patients ont été traités par irradiation corporelle totale à faible dose, seuls ou combinés avec de la fludarabine. Les patients ont ensuite reçu une greffe de cellules souches allogéniques d'un donneur apparenté ou non apparenté.

- La survie globale à cinq ans était de 35%.
- La survie à cinq ans sans aggravation du cancer était de 32%.
- Le résultat du traitement était généralement similaire quel que soit

l'âge du patient.

**Ces résultats sont encourageants** et suggèrent que les mini-greffes sont une option de traitement viable pour les patients plus âgés atteints de cancers hématologiques avancés qui pourraient bénéficier davantage d'une greffe allogénique que d'une greffe de cellules souches autologue. Les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué devraient sérieusement envisager de consulter un centre de cancérologie spécialisé dans la transplantation de cellules souches pour s'assurer qu'ils sont au courant de l'utilisation la plus récente de cette procédure.[164]

## V. Greffe autologue suivie de greffes allogéniques supérieures à deux greffes autologues dans le myélome multiple

Selon un article récemment publié dans le *New England Journal of Medicine* , chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, le traitement par une greffe de cellules souches autologues suivie d'une greffe de cellules souches allogéniques avec un donneur frère jumelé offre une survie supérieure par rapport à deux cellules souches autologues greffes.

Des chercheurs italiens et de l'Université de Washington ont récemment mené une étude clinique pour évaluer l'efficacité des greffes de cellules souches autologues doubles par rapport à une greffe de cellules souches autologues suivie d'une greffe de cellules souches allogéniques dans le traitement du myélome multiple. Cet essai a inclus 162 patients âgés de 65 ans ou moins et qui avaient récemment reçu un diagnostic de myélome multiple. Après que les patients ont été traités par une greffe de cellules souches autologues, un groupe a ensuite été traité par une greffe de cellules souches autologue supplémentaire, et l'autre groupe a été traité par une greffe de cellules souches allogéniques avec des cellules souches d'un frère ou d'une sœur. Les résultats suivants ont été rapportés à un suivi médian de 45 mois:

- La mortalité causée par le myélome multiple est survenue chez 43% des patients traités par une double greffe de cellules souches autologues, contre seulement 7% pour les patients traités avec une stratégie de traitement autologue / allogénique.

-

- La survie globale médiane a été améliorée chez les patients traités avec des cellules souches de donneurs frères « appariés », par rapport aux patients traités avec des cellules souches de donneurs frères non appariés.
- La mortalité liée au traitement n'était pas significativement différente entre les deux groupes de patients.

Les chercheurs ont conclu que la survie est considérablement améliorée chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un myélome multiple qui sont âgés de moins de 65 ans et qui reçoivent une greffe de cellules souches autologues suivie d'une greffe allogénique avec un donneur frère « jumelé » par rapport à ceux traités avec deux autologues greffes de cellules souches. [165]

**Tableau 12: Comparaison des résultats cliniques de l'auto-HCT en tandem et de l'auto-HCT suivi de l'allo-HCT RIC dans des essais prospectifs randomisés.**

| Study                | Patients                       | Graft | Conditioning regimen              | GVHD prophylaxis | TRM (%)           | CR (%) | PFS (months)       | OS (months)        |
|----------------------|--------------------------------|-------|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------|--------------------|--------------------|
| BMT CTN 0102 (5)     | Standard risk (84%)            | MRD   | TBI 2 Gy                          | CSA + MMF        | 4/11*             | 45/58  | 46/53              | 80/77              |
| EBMT/NMAM 2000 (7)   | Stable disease                 | MRD   | TBI 2 Gy/fludarabine <sup>b</sup> | CSA + MMF        | 3/13              | 41/50* | 12/22 <sup>c</sup> | 36/49 <sup>d</sup> |
| HOVON-50/54 (8)      | All patients                   | MRD   | TBI 2 Gy                          | CSA + MMF        | 3/16              | 37/43  | 22/28 <sup>e</sup> | 55/55 <sup>f</sup> |
| PETHEMA/GEM2000 (45) | All patients                   | MRD   | Fludarabine/melphalan             | CSA + MTX        | 5/18              | 11/40  | 31/- <sup>g</sup>  | 58/- <sup>g</sup>  |
| IFM99-03/99-04 (46)  | High-risk disease <sup>h</sup> | MRD   | Busulfan/fludarabine/ATG          | CSA + MTX        | 5/10              |        | 35/31              | 42/35              |
| Bruno et al. (47)    | All patients                   | MRD   | TBI 2 Gy                          | CSA + MMF        | 2/10 <sup>i</sup> | 26/55  | 29/35              | 54/80              |

Gray cells illustrated statistical significance.

\*At 3 years.

<sup>b</sup>30 mg/m<sup>2</sup> x 3 days.

<sup>c</sup>At 60 m.

<sup>d</sup>At 96 months.

<sup>e</sup>At 2 years.

<sup>f</sup>Not reached.

<sup>g</sup>Beta-2 micro >3 and 13 del at diagnosis with FISH.

<sup>h</sup>At 2 years.

GVHD, graft versus host disease; TRM, transplant related mortality; CR, complete response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; MRD, matched-related donor;

TBI, total body irradiation in Gray (Gy); CSA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; ATG, antithymocyte globulin.

## VI. Intérêt de l'allogreffe dans le MM à haut risque [166]

Malgré le développement de nouveaux agents thérapeutiques anti-myélome, les résultats pour le MM à haut risque restent lamentables. La maladie à haut risque est généralement définie par la présence d'anomalies chromosomiques, notamment t(4,14), t(14,16), t(14,20), amplification 1q ou délétion 1p, délétion 17p et délétion du chromosome 13 (c'est-à-dire détectée uniquement par cytogénétique conventionnelle). Ce groupe représente 20 % des cas nouvellement diagnostiqués et est associé à une rechute et à un décès précoce. Une petite fraction des patients MM se comportent cliniquement de manière agressive malgré l'absence d'anomalies chromosomiques "à haut risque". Cela inclut les patients qui rechutent dans un court laps de temps après une auto-HCT (<12 mois) ou les patients diagnostiqués avec une leucémie plasmocytaire. L'allo-HCT peut jouer un rôle important pour améliorer les résultats chez ces patients.

Schilling et al. ont rapporté que 101 patients traités avec l'allo HCT utilisaient un régime de conditionnement à base de fludarabine et de melphalan . La présence de t(4,14) n'a pas influencé les résultats, ce qui suggère que l'allo HCT pourrait surmonter l'influence de ce mauvais marqueur de pronostic. Dans une analyse multivariée, en revanche, del(13) (HR : 2,34, p = 0,03) et del(17) (HR : 2,24, p = 0,04) étaient des prédicteurs de rechute. Dans un rapport portant sur 143 patients MM ayant subi un traitement par allo-HCT avec principalement des schémas RIC (77%), la PFS et la OS sur 3 ans ne différaient pas pour les patients avec ou sans del (13), t(4,14), del(17), ou t(11,14) (16). Dans l'essai EBMT-NMAM2000, les patients avec del(13) affectés au groupe auto-

HCT/allo-HCT ont eu un bénéfice de survie par rapport au groupe tandem auto-HCT avec PFS et OS de 21 et 47% contre 5% ( $p = 0,026$ ) et 31% ( $p = 0,154$ ), respectivement. Nishihori et al. ont rapporté le résultat de 22 patients MM en très bonne réponse partielle ou RC qui ont subi une allo-HCT identique à celle de leurs frères et sœurs en tant que traitement de consolidation. Ils ont montré une DSSP sur 2 ans de 74,8 %, ce qui se compare favorablement à une DSSP de 52 % chez les témoins historiques traités par l'auto-HCT. Dans une autre étude de Kröger et al, la DSSP à 5 ans chez 16 patients à haut risque de MM, définis par del (17p) et/ou t (4,14), et 57 patients à risque non élevé qui ont subi un auto-allo tandem n'était pas significativement différente (24 contre 30 %,  $p = 0,7$ ). Dans un autre rapport sur l'auto-allo chez les patients MM présentant une délétion du chromosome 13, l'allo-HCT a permis de surmonter le facteur de mauvais pronostic del (17) [PFS médiane : 6 mois avec l'auto-auto versus non atteinte avec la SCT auto/allo ( $p = 0,0002$ )].

Dans l'ensemble, il semble que l'allo-HCT puisse annuler certaines caractéristiques des maladies à haut risque. Toutefois, il existe un besoin non satisfait d'essais visant à définir la meilleure utilisation de l'allo-HCT en incorporant de nouveaux agents pour ces patients. L'essai américain BMT CNT 1302 en cours teste l'application de l'allo-HCT pour cette population.

## **VII. Stratégies pour améliorer le traitement**

La principale raison pour laquelle les patients atteints de myélome multiple ne sont pas guéris après un SCT est la récurrence du myélome. Les médecins effectuent des essais cliniques visant à améliorer le traitement des patients atteints de myélome multiple par l'approche suivante :

### *1. Amélioration de l'immunité après les greffes de cellules souches*

les greffes de cellules souches allogéniques sont plus efficaces pour prévenir les rechutes que les greffes autologues parce que les cellules donneuses reconnaissent le cancer comme étranger et tuent les cellules cancéreuses. Malgré cette réaction du greffon contre la leucémie, de nombreux patients rechutent encore. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer les stratégies susceptibles d'améliorer cet effet du greffon contre la leucémie.

### *2. Cellules T avec récepteur d'antigène chimérique (CAR) [166]*

Les cellules T allogéniques sont fréquemment associées à des effets hors cible tels que la GVHD et les cytopénies. Les cellules T génétiquement modifiées avec des RAC exprimant des récepteurs à spécificité redirigée vers des antigènes de cellules tumorales peuvent générer une réponse de GVM très spécifique, indépendante de la restriction HLA. Les cellules T CAR ciblant le CD19 ont montré des résultats prometteurs lors d'essais récents sur les malignités des cellules B CD19+, y compris quelques cas de MM . Plus récemment, des progrès ont été réalisés en utilisant les cellules T CAR contre des antigènes spécifiques du myélome tels que l'antigène de maturation des cellules B (BCMA), CD138, NY-ESO-1 et la chaîne légère kappa en plus du

CD19. Bien que seul un nombre limité de patients MM aient été inscrits aux essais sur les cellules T CAR, les résultats préliminaires sont très encourageants. Plus récemment, 33 des 35 (94 %) patients MM atteints d'une maladie récidivante/réfractaire qui ont participé à un essai de phase I sur le traitement par cellules T CAR BCMA ont connu une rémission clinique dans les deux premiers mois du traitement.

De plus, les cellules T CAR portent l'espoir d'éviter complètement l'allo-HCT. À mesure que la technologie des cellules T CAR progresse, son utilisation potentielle comme moyen de protéger les cellules T "saines" devient une considération importante.

**Tableau 13 Essais cliniques utilisant des cellules T modifiées par le récepteur d'antigène chimérique (CAR) dans le myélome multiple[166]**

| NCT#        | Study center                                | Phase | CAR construct                                | T cell origin |
|-------------|---|-------|--|---------------|
| NCT03070327 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA | I     | EGFRt/B cell maturation antigen (BCMA)-41BBz | Auto/donor    |
| NCT02954445 | Southwest Hospital, China                   | I/II  |  | Auto          |
| NCT01886976 | Chinese PLA General Hospital, China         | I/II  |  | Auto/donor    |
| NCT02203825 | Dana-Farber Cancer Institute, USA           | I     | Anti-BCMA-CAR-transduced T cells             | Auto          |
| NCT02215967 | National Cancer Institute, USA              | I     | CART-138 cells                               | Auto          |
| NCT02529813 | M.D. Anderson Cancer Center, USA            | I     | D19 + CAR T Cells                            | Auto          |
| NCT00881920 | Baylor College of Medicine, USA             | I     | Kappa CD28 T cells                           | Auto          |



En raison de l'absence de bénéfice de survie constant, l'allo-SCT ne doit pas être considéré comme une norme de soins pour les patients MM à risque standard nouvellement diagnostiqués et en rechute. Cependant, pour les patients atteints de MM à haut risque qui ont un mauvais pronostic à long terme, l'allo-SCT peut être une considération importante dans leur traitement initial ou lors de la première rechute après la chimiothérapie, lorsque le risque de progression de la maladie peut l'emporter sur le risque de la transplantation. Un grand nombre d'essais prospectifs contrôlés randomisés ont été nécessaires pour prouver les avantages de ces options thérapeutiques.[167]



## Résumé

Titre : Allogreffe et myélome multiple

Auteur : BOUDRIIYA Tamer

Encadrant : Pr. BENKIRANE Souad

Mots clés : Allogreffe ; Greffon ; Immunité ; Myélome ; transplantation.

Le myélome multiple est une maladie largement incurable qui a bénéficié de l'arrivée de nouveaux agents au cours de la dernière décennie. La transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques (allo-HCT) reste le seul traitement potentiellement curatif ; toutefois, son utilisation est controversée en raison de sa morbidité et de sa mortalité élevée.

L'objectif de ce travail est de mettre la part sur l'intérêt et les indications de l'allogreffe dans le traitement du myélome multiple. Les CSH peuvent être prélevées soit de sang périphérique, de la moelle ou bien au niveau du sang de cordon, et pour que l'allogreffe soit efficace les CSH doivent être compatible avec le malade et que ce dernier ait reçu un conditionnement avant la greffe, comportant une chimiothérapie ± irradiation corporelle. La reconstitution immunitaire a lieu progressivement au cours des mois suivant l'allogreffe avec initialement la restauration de l'immunité inné, puis plus tardivement, la restauration de l'immunité adaptative.

Actuellement, des efforts importants sont déployés pour moduler différents éléments de l'allo-HSCT afin d'améliorer les résultats tout en minimisant la toxicité liée au traitement et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

### **Summary**

**Title :** Allograft and multiple myeloma

**Author :** BOUDRIYA Tamer

**Supervisor :** Pr. BENKIRANE Souad

**Key-words :** Allograft; Graft; Immunity; Myeloma; Transplantation.

Multiple myeloma is a largely untreatable disease that has benefited from the advent of new agents over the past decade. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) remains the only potentially curative treatment; however, its use is controversial due to its high morbidity and mortality.

The objective of this work is to highlight the interest and indications of allografting in the treatment of multiple myeloma. HSCs can be collected either from peripheral blood, marrow or cord blood, and for allografting to be effective, HSCs must be compatible with the patient and the patient must have received pre-transplant conditioning, including chemotherapy  $\pm$  body irradiation. Immune reconstitution takes place progressively during the months following allografting with initially the restoration of innate immunity, and later, the restoration of adaptive immunity.

Currently, significant efforts are being made to modulate different elements of allo-HSCT to improve outcomes while minimizing treatment-related toxicity and graft-versus-host disease (GVHD).

## ملخص

العنوان : التطعيم الخيفي و الورم الذئوي

من طرف : نامر بودريعية

المشرفة: أ.سعاد بنكيران

الكلمات الأساسية : التطعيم الخيفي, التطعيم, مناعة, الورم الذئوي, الزرع

الورم الذئوي المتعدد هو مرض عضال اسفاد من العديد من العوامل العالجية الجديدة على مدى العزء الماضي. يظل التطعيم الخيفي للخاليا الجذعية الدموية هو العالج الوحيد المحتمل. ومع ذلك، فإن استخدامه مثير للجدل بسبب معدل العتال و عدد الوفيات المرغنين.

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على فائدة ودواعي استعمال الزرع الخيفي في علاج الورم الذئوي المتعدد. يمكن أخذ الخاليا الجذعية الدموية إما من الدم المحيطي أو من النخاع أو من دم الحبل السري؛ ولكي تكون عملية الزرع الخيفي فعالة، يجب أن تكون هذه الخاليا متوافقة مع المرغض ويجب أن يكون هذا الأخير قد تلقى نوضيا قبل الزرع يتضمن عالج كيميائيا مع أو بدون علاج إشعاعي للجسم ، ثم إعادة تكون المناعة تدريجيا على مدار الأشهر التي تلي عملية الزرع الخيفي مع إستعادة المناعة النظرية أو الـ ٥٠ ٠٠٠ نم بعد ذلك المناعة الممكنة.

حاليا، تبدل جهود كبيرة لتعديل عناصر مختلفة من الطعم لتحسين النتائج مع تقليل السمية المرئبة بالعالج وبمرض الطعم ضد المضغف.




# *Bibliographie*

1. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans.* 1844;27:435–498.8. .
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood.* 2008 mars 15;111(6):2962–72.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009 mai 28;113(22):5412–7.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002 févr 21;346(8):564–9.
5. El Mezouar I Myélome multiple (à propos de 58 cas). Thèse de Médecine N°060/2010 : 199 p.
6. S. Barillé-Nion, B. Barlogie, R. Bataille, P. L. Bergsagel, J. Epstein, R. G. Fenton, J. Jacobson, W. M. Kuehl, J. Shaughnessy, et G. Tricot, « Advances in biology and therapy of multiple myeloma », ASH Educ. Program Book, vol. 2003, no 1, p. 248–278, 2003. .
7. J. Feuillard et M. Raphaël, « Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphériques », *Hématologie*, vol. 6, no 5, p. 345–59, 2000. .
8. G. Jago, N. Robillard, D. Puthier, M. Amiot, F. Accard, D. Pineau, J.-L. Harousseau, R. Bataille, et C. Pellat-Deceunynck, « Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells », *Blood*, vol. 94, no 2, p. 701–712, 1999.
9. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 2001;20:5611-5622.
10. Berenson J.R et al. Etiology of multiple myeloma: What's new? *Seminars in Oncology* October 1999; 26 (25), suppl 13: 2-9.
11. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau J Letal. 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.
12. 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.
13. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, Godon C, Rapp MJ, Harousseau J Letal. 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.
14. 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.
15. 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 : 2699-270.
16. 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.


17. *GuillermG,GyanE,WolowiecD,FaconT,Avet-LoiseauH, Kuliczkowski K et al. p16 (INK4a) and p15 (INK4b) gene methylationsinplasmacellsfrommonoclonalgammopathy of undetermined significance. Blood 2001 ; 98 : 244-246.*
18. *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.*
19. *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.*
20. *De Vos J, Couderc G, Tarte K, Jourdan M, Requirand G, Delteil MC et al. Identifying intercellular signaling genes expressedinmalignantplasmacellsbyusingcomplementaryDNAarrays.Blood2001;98:771-780.*
21. *Bataille R, Jourdan M, Zhang XG, Klein B. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. J Clin Invest1989;84:2008-2011.*
22. *Thabard W, Barille S, Collette M, Harousseau JL, Rapp MJ, Bataille R et al. Myeloma cells release soluble interleukin-6Ralpha in relation to disease progression by two distinct mechanisms: alternative splicing and proteolytic cleavage. Clin Cancer Res 1999 ; 5 : 2693-2697.*
23. *Georgii-HemmingP,WiklundHJ,LjunggrenO,NilssonK. Insulin-likegrowthfactorIisagrowthandsurvivalfactorin human multiple myeloma cell lines. Blood 1996 ; 88 : 2250-225.*
24. *Lokhorst HM, Lamme T, De Smet M, Klein S, De Weger RA, Van Oers R et al. Primary tumor cells of myeloma patients induce interleukin-6 secretion in long-term bone marrow cultures. Blood 1994 ; 84 : 2269-2277.*
25. *Caligaris-Cappio F, Bergui L, Gregoret MG, Gaidano G, Gaboli M, Schena M et al. Role of bone marrow stromal cells in the growth of human multiple myeloma. Blood 1991;77:2688-2693.*
26. *DerenneS,MoniaB,DeanNM,TaylorJK,RappMJ,Harousseau JL et al. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x (L) is an essential survival protein of humanmyelomacells.Blood2002;100:194-199.*
27. *Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. Blood 2001 ; 98 : 428-43.*
28. *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.*
29. *J Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Sany J, BaldetPetal.Mechanismsofbonedestructioninmultiple myeloma: the importance of an unbalanced process in determining these verity of lyticbone disease.JClinOncol 1989;7:1909-1914.*
30. *J Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies.Blood1996;87:4762-4769.*
31. *Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, SanyJetal.Recruitmentofnewosteoblastsandosteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiplemyeloma.JClinInvest1991;88:62-66*

32. *Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liau DF, Colman N et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 11581-11586.*
33. *Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barille S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bonemarrowenvironment. Blood2001;98:3527-3533.*
34. *Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, Perry M, Asosingh K, HijzenAetal. Osteoprotegerininhibitsthe developmentof osteolyticbonediseaseinmultiplemyeloma. Blood2001; 98:3534-3540.*
35. *Choi SJ, Cruz JC, Craig F, Chung H, Devlin RD, Roodman GD et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha is a potential osteoclast stimulatory factor in multiple myeloma. Blood2000;96:671-675*
36. *ChoiSJ, ObaY, GazittY, AlsinaM, CruzJ, AndersonJetal. Antisenseinhibitionofmacrophageinflammatoryprotein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bonedisease. JClinInvest2001;108:1833-1841.*
37. *Barillé S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL et al. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1bymyelomacells. Blood1997;90:1649-165.*
38. *E. Terpos, M-A Dimopoulos, O. Sezer. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. Leukemia.*
39. *Mueller, P.S., C.L. Terrell, and M.A. Gertz, Fever of Unknown Origin Caused by Multiple Myeloma: A Report of 9 Cases. Archives of Internal Medicine, 2002. 162(11): p.1305-1309.*
40. *Manier, S., et al., Myélome multiple : des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. La Presse Médicale, 2019. 48(7, Part 1): p. 825-831.*
41. *Bousbaa, H., et al., Pertrochanterian fracture revealing multiple myeloma: how is it treated? The Pan African medical journal, 2017. 27: p. 155-155.*
42. *Monconduit M et al. Le myélome multiple. Encyclopédie Médico Chirurgicale 2003; 7-989.*
43. *Manier, S. and X. Leleu, Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2011. 26(3): p. 125-136.*
44. *Vande Berg B, Malghem J, Lecouvet F et Maldague B. Imagerie des lésions ostéomédullaires des cancers du tissu hématopoïétique. Encyclopédie médico-chirurgicale, Radiodiagnostic – Neuroradiologie-Appareil locomoteur 1999 ;31-192-E-10 :1-20.*
45. *Kyle, R.A., et al., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 2003. 78(1): p. 21-33.*
46. *T Facon, I Youb-Agha-xleleu, Encyclopédie Médico-chirurgicale, 13-014-E-10-2003.*
47. *Naama, O., et al., Myélome multiple épidual extra-osseux révélé par une compression médullaire dorsale. Revue du Rhumatisme, 2008. 75(1): p. 74-76.*
48. *Déviné M, Clauvel J P Myélome multiple B . Dreyfus ,Hématologie, Flammarion, 1005-1014.*
49. *Chekili, S., et al., Arthropathie destructrice au cours d'un Myélome Multiple. Revue Du Rhumatisme - REV RHUM, 2007. 74: p. 1170-1170.*
50. *Adnoui, A., et al., Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU Mohammed-VI. Néphrologie & Thérapeutique, 2015. 11(5): p. 349.*
51. *Charlot-Lambrecht I., Salmon J.-H., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard J.-P. Myélome multiple. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-027-B-10, (2011) p : 1-12.*

52. C. Foguem , B.K.b., E. Deconinck c, N. Méaux-Ruault , C. Hafsaoui , H. Gil , N. Magy-Bertrand , J.-L. Dupond, *Présentation exceptionnelle d'une maladie de Randall, simulant une maladie de Gougerot-Sjögren, traitée avec succès par chimiothérapie et autogreffe de moelle osseuse.* juin 2008.
53. Bouatay, A., et al., *Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic.* Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2013. **28**(1): p. 30-35.
54. CASASSUS P. *Myélomes : physiopathologie ,diagnostic ,évolution .La Revue Du praticien (paris),1998 ;48 .. 2039-2044.*
55. *D'après une communication de Laurence Pellegrina, Biomnis lyon.*
56. Dumas, G., et al., *Syndrome d'hyperviscosité plasmatique.* La Revue de Médecine Interne, 2015. **36**(9): p. 588-595.
57. Grigoris T. *Gerotziafas Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, hôpitaux universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France.*
58. Pizzutip, Pertuiset E. *Localisations neuroméningées du myélome multiple. Annales de Médecine interne, 1997 ; 18 : 646-651. .*
59. Vallat, J.M., et al., *Neuropathies périphériques et hémopathies.* La Revue de Médecine Interne, 1993. **14**(9): p. 841-850.
60. - Kaltwasser Ph, S.F., *Intérêt du dosage de la beta-2-microglobuline dans la surveillance des myélomes. La Revue du Rhumatisme, 1982 ; 49 (5) : 359-363. .*
61. X., L.L.,
- Myélome multiple : physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, principes du traitement. La Revue du Praticien (Paris), 1989; 39 (15):1353-1360.*
62. Durand, P., et al., *Atteintes neurologiques centrales au cours du myélome : à propos de 2 observations.* La Revue de Médecine Interne, 2019. **40**: p. A163.
63. Brahem, M., et al., *Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas.* La Revue de Médecine Interne, 2015. **36**: p. A139-A140.
64. *Frédérique Retornaz, Isabelle Potard, Caroline Franqui, Luc Benezech, Philippe Halfon, Frédérique Rousseau, Michelle Merlin, and Catherine Molines, "Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines," Ann Gerontol, p. 7 pages, 2010.*
65. Alper, C.A. and A.M. Johnson, *Immunofixation electrophoresis: a technique for the study of protein polymorphism.* Vox Sang, 1969. **17**(5): p. 445-52.
66. Szymanowicz, A., et al., *[A proposal of ready-made interpretative comments applicable to serum protein electrophoresis].* Ann Biol Clin (Paris), 2006. **64**(4): p. 367-80.
67. *Myélome multiple des os. Université médical virtuelle francophone 2009- 2010. http://umvf.univ-nantes.fr/hématologie/cours.pdf.*
68. *Srinivasan Siva, "A case report of false positive bence jones proteinuria," University Journal of Pre and Para Clinical Sciences, p. 5 pages, 2017.*
69. F. Roubille, G.C., M.-C. Picot, V. Pradet, F. Massin, R. Gervasoni, J.-L. Pasquie, J.-C. Macia, C. Piot, F. Leclercq, *Intérêt de la C-reactive protein (CRP) dans l'évaluation pronostique de l'infarctus du myocarde revascularisé.* La Revue de Médecine Interne, 2008. **Volume 29, Issue 11.**
70. *Chombart B, Gagneyx-Lamoussu L, Eschard JP, Achah-Miezan S, Novella JL, Brochlo P. Facteurs pronostiques du myélome multiple utilisable en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1299-1305.*

71. Béatrice Chombart a, b., Laurence Gagneux-Lemoussu a, b, , Jean-Paul Eschard a, b, Stanley Ackah-Miezan a, b, Jean-Luc Novella a, c, Pascal Brochot a, b, Bernard Pignon a, c, Jean-Claude Etienne a, b,

*Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans.* Revue du rhumatisme, 2005. **Volume 72, n° 12.**

72. Mohamed Rachid Anouar, Ahmed Idmoussa, Youn&#x00E8;s El Jahiri, Abderhman Boukhira, Azzedine Beraou, Saliha Chellak, *Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques*, Volume 1784, Issue 436, 11/2011, Pages 3-100.
73. Cuzick, J., E.H. Cooper, and I.C. MacLennan, *The prognostic value of serum beta 2 microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis.* Br J Cancer, 1985. **52**(1): p. 1-6.
74. MAIGRE M., COLOMBAT PH., HAROUSSEAU J.L. *Les nouveaux traitements du myélome multiple.* Sem. Hôp. paris, 1993, 69, 8, 209 - 219.
75. Jourde-Chiche, N., B. Dussol, and L. Daniel, *Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique.* La Revue de Médecine Interne, 2010. **31**(10): p. 685-696.
76. O. Decaux  Service de médecine interne, h.S., 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes cedex, France

*Actualités dans le myélome multiple : critères de réponse internationaux et complications rénales.* La revue de médecine interne, décembre 2009. **Volume 30, n° 12.**

77. Guis, L., *Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines (Ig).* 2015.
78. Beauvillain, C., et al., *Apport diagnostique du dosage des chaînes légères libres sériques d'immunoglobulines pour l'exploration des gammopathies monoclonales.* Revue Francophone des Laboratoires, 2008. **2008**(404, Part 1): p. 37-50.
79. Bradwell, A.R., et al., *Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine.* Clin Chem, 2001. **47**(4): p. 673-80.
80. Mayo, M.M. and G.S. Johns, *Serum free light chains in the diagnosis and monitoring of patients with plasma cell dyscrasias.* Contrib Nephrol, 2007. **153**: p. 44-65.
81. Katzmann JA et al. *Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains.* Clin Chem 2002; 48: 1437-44.
82. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma.* Lancet, 2009. **374**(9686): p. 324-39.
83. 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.*
84. <https://www.sysmex.fr/media-centre/hematies-en-rouleaux-5496.html>.
85. Terese Winslow. *Bone marrow aspiration and biopsy.* National Cancer Institute. .
86. [http://www.cytologie-sanguine.com/image/Dysglobulinemies\\_qd/04-Moelle-myelome.jpg](http://www.cytologie-sanguine.com/image/Dysglobulinemies_qd/04-Moelle-myelome.jpg).
87. *Thèse Actualités sur le myélome multiple et conseils à l'officine.*
88. Anne Cairoli, Michel André Duchosal. *Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques.* Forum Médical Suisse. Septembre 2013, 38.
89. Chretien, M.L., et al., *Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter?* Blood, 2015. **126**(25): p. 2713-9.
90. Agnès, D., et al., *Place de la cytogénétique dans la prise en charge du myélome multiple : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH).* Annales de Biologie Clinique, 2016. **74**(5): p. 588-595.

91. Touzeau, C. and P. Moreau, *Multiple myeloma imaging*. Diagn Interv Imaging, 2013. **94**(2): p. 190-2.
92. [https://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item\\_317:start](https://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_317:start).
93. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. e538-48.
94. éatrice Chombart , L.G.-L., Jean-Paul Eschard, Stanley Ackah-Miezan , Jean-Luc Novella , Pascal Brochot , Bernard Pignon , Jean-Claude Etienne

*Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans*. Revue du rhumatisme, décembre 2005. **Volume 72, n° 12**.

95. Eschard JP, Pignon B. *Facteurs pronostiques et surveillance du myélome*. Rev Med Interne 1992;13:273–7.
96. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato21/site/html/6.html>.
97. Rajkumar, S.V. and P.R. Greipp, *Prognostic factors in multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. **13**(6): p. 1295-314, xi.
98. Paule B. *Facteurs pronostiques du myélome multiple*. Ann Med Interne (Paris) 1997;148:534–41.
99. Paule B, Clerc D. *Facteurs pronostiques dans le myélome multiple*. Réflex rhum 1998;2:4–11.
100. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie BGM, Pileri A. *C-reactive protein and serum beta 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system*. Blood 1992;80:733–7.
101. Pulkki, K., et al., *Soluble interleukin-6 receptor as a prognostic factor in multiple myeloma*. Finnish Leukaemia Group. Br J Haematol, 1996. **92**(2): p. 370-4.
102. Chombart, B., et al., *Facteurs pronostiques du myélome utilisables en pratique courante : suivi sur dix ans de 148 malades âgés de plus de 55 ans*. Revue du Rhumatisme, 2005. **72**(12): p. 1299-1305.
103. Hebraud, B., et al., *Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients*. Leukemia, 2014. **28**(3): p. 675-9.
104. Avet-Loiseau, H., et al., *Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival*. J Clin Oncol, 2012. **30**(16): p. 1949-52.
105. Murakami, H., et al., *Prognostic relevance of morphological classification in multiple myeloma*. Acta Haematol, 1992. **87**(3): p. 113-7.
106. Palumbo, A., et al., *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol, 2015. **33**(26): p. 2863-9.
107. Corre, J., *Biologie du myélome*.

Horizons Hémato // Janvier / Février / Mars 2016 // Volume 06 // Numéro 01.

108. van de Donk, N.W., et al., *The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network*. Haematologica, 2014. **99**(6): p. 984-96.
109. Véronique Leblond, O.T., *La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie*. 2005. **Volume 11, numéro 6, Novembre-Décembre 2005**.
110. P. Casassus. *Traitement du myélome multiple*. EMC - Hématologie. Elsevier Masson, 2013, Vol. 8, 1.
111. *Traitement du myélome multiple*. X. Leleu, T. Facon. s.l. : Elsevier Masson, 2013, Vol. 34. 0248-8663.

112. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. *DOROSZ, Guide pratique des médicaments. s.l. : Maloine, 2015. 978-2-224-03389-7. .*
113. *Comités scientifiques docvadis. Onco-hématologie : l'autogreffe de cellules souches. Oncopole Beauvais.*
114. *University Health Network. Cancer researchers discover root cause of multiple myeloma relapse. MedicalXpress.*
115. Jacobson, L.O., E.K. Marks, and et al., *The role of the spleen in radiation injury.* Proc Soc Exp Biol Med, 1949. **70**(4): p. 740-2.
116. Jacobson, L.O., et al., *Recovery from radiation injury.* Science, 1951. **113**(2940): p. 510-11.
117. Thomas, E.D. and J.W. Ferrebee, *Transplantation of marrow and whole organs: experiences and comments.* Can Med Assoc J, 1962. **86**(10): p. 435-44.
118. Thomas, E.D. and J.W. Ferrebee, *Irradiation and marrow transplantation: studies in Cooperstown.* Lancet, 1960. **1**(7137): p. 1289-90.
119. Bortin, M.M., *A compendium of reported human bone marrow transplants.* Transplantation, 1970. **9**(6): p. 571-87.
120. Storb, R., et al., *Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts.* Transplantation, 1970. **9**(3): p. 240-6.
121. Deeg, H.J., et al., *Cyclosporin A and methotrexate in canine marrow transplantation: engraftment, graft-versus-host disease, and induction of intolerance.* Transplantation, 1982. **34**(1): p. 30-5.
122. Gluckman, E., et al., *Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling.* N Engl J Med, 1989. **321**(17): p. 1174-8.
123. Appelbaum, F.R., *Hematopoietic-cell transplantation at 50.* N Engl J Med, 2007. **357**(15): p. 1472-5.
124. Passweg, J.R., et al., *The EBMT activity survey: 1990-2010.* Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(7): p. 906-23.
125. Thomas, E.D., *Bone marrow transplantation: a review.* Semin Hematol, 1999. **36**(4 Suppl 7): p. 95-103.
126. Copelan, E.A., *Hematopoietic stem-cell transplantation.* N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1813-26.
127. Appelbaum, F.R., *Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy.* Nature, 2001. **411**(6835): p. 385-9.
128. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation.* Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(6): p. 744-50.
129. Tony, H., J. Matthieu, and M. Jean-Edouard, *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.* Hématologie, 2017. **23**(2): p. 154-162.
130. Michallet, M., *Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.* Transfusion Clinique et Biologique, 2011. **18**(2): p. 235-245.
131. *Brissot E .Implication de l'axe CX3CL1/CX3CR1 dans la physiopathologie de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Thèse].Physiologie et Physiopathologie : Paris : 2014.*
132. *Société de Leucémie et Lymphome du Canada. Greffe de cellules souches du sang et de la moelle osseuse. [en ligne]. 2012 [consulté le 28 juin 2020]. Disponible*

sur :

[http://www.sllcanada.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/treatments/pdf/B\\_M\\_version\\_6.pdf](http://www.sllcanada.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/treatments/pdf/B_M_version_6.pdf).

133. Le Bourgeois A. *Etude des facteurs déterminant la prise de greffe et la prédominance d'une unité de sang placentaire :à partir d'une cohorte nantaise de 77 patients. Thèse pour l'obtention Du diplôme d'état de docteur en Médecine : Hématologie clinique : Nantes : 2014 ; 25.*
134. Riddell, S.R., et al., *The graft versus leukemia response after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Blood Rev, 2003. **17**(3): p. 153-62.
135. Miklos, D.B., et al., *Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission.* Blood, 2005. **105**(7): p. 2973-8.
136. Tomblyn, M., et al., *Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective.* Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(10): p. 1143-238.
137. Ho, V.T., C. Revta, and P.G. Richardson, *Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies.* Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(3): p. 229-37.
138. Carreras, E., et al., *The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade.* Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(11): p. 1713-20.
139. Olsson, R.F., et al., *Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies.* Leukemia, 2015. **29**(8): p. 1754-62.
140. Olsson, R., et al., *Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT.* Bone Marrow Transplant, 2013. **48**(4): p. 537-43.
141. Alcazer, V., et al., *Non-prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés.* Bulletin du Cancer, 2019. **106**(6): p. 574-583.
142. Locatelli, F., B. Lucarelli, and P. Merli, *Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(1): p. 23-36.
143. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.* Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(12): p. 945-56.
144. Billingham, R.E., *The biology of graft-versus-host reactions.* Harvey Lect, 1966. **62**: p. 21-78.
145. Antin, J.H. and J.L. Ferrara, *Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease.* Blood, 1992. **80**(12): p. 2964-8.
146. Ferrara, J.L., R. Levy, and N.J. Chao, *Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease.* Biol Blood Marrow Transplant, 1999. **5**(6): p. 347-56.
147. Hill, G.R. and J.L. Ferrara, *The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation.* Blood, 2000. **95**(9): p. 2754-9.
148. Blazar, B.R., W.J. Murphy, and M. Abedi, *Advances in graft-versus-host disease biology and therapy.* Nat Rev Immunol, 2012. **12**(6): p. 443-58.
149. Reddy, P., *Pathophysiology of acute graft-versus-host disease.* Hematol Oncol, 2003. **21**(4): p. 149-61.
150. Cresswell, P. and J.C. Howard, *Antigen recognition.* Curr Opin Immunol, 1997. **9**(1): p. 71-4.
151. Harris, N.L. and F. Ronchese, *The role of B7 costimulation in T-cell immunity.* Immunol Cell Biol, 1999. **77**(4): p. 304-11.

152. Goker, H., I.C. Haznedaroglu, and N.J. Chao, *Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management*. *Exp Hematol*, 2001. **29**(3): p. 259-77.
153. Ferrara, J.L., *Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors*. *J Hematother Stem Cell Res*, 2000. **9**(3): p. 299-306.
154. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. *Transplantation*, 1974. **18**(4): p. 295-304.
155. Dhédin, N. and J.P. Vernant, *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications*. EMC - Hématologie, 2010. **5**: p. 1-19.
156. Basara, N., et al., *Mycophenolate Mofetil in the treatment of acute and chronic GVHD in hematopoietic stem cell transplant patients: four years of experience*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(3): p. 2121-3.
157. Vinzio, S., et al., *[Auto-immune-like disease post-bone marrow transplantation]*. *Rev Med Interne*, 2004. **25**(7): p. 514-23.
158. Iwasaki, T., *Recent advances in the treatment of graft-versus-host disease*. *Clin Med Res*, 2004. **2**(4): p. 243-52.
159. Ferrara, J.L., et al., *The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease*. *Stem Cells*, 1996. **14**(5): p. 473-89.
160. Ferrara, J.L., et al., *Graft-versus-host disease*. *Lancet*, 2009. **373**(9674): p. 1550-61.
161. Flowers, M.E., et al., *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria*. *Blood*, 2011. **117**(11): p. 3214-9.
162. Shulman, H.M., et al., *Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients*. *Am J Med*, 1980. **69**(2): p. 204-17.
163. Anna Lisa Andréoli, R.P.d.L., Sylvain Thépot, Gérard Socié, *La maladie chronique du greffon contre l'hôte*. 2010. **Volume 16**.
164. Barlogie B, Jacobson J, Sawyer J, et al. *Augmentation de la fréquence des CR comme stratégie pour étendre la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) dans le myélome multiple (MM): résultats sur 4 ans de la thérapie totale II (TT II) par rapport à la thérapie totale (TT I)*. *Actes de la 45e réunion annuelle de l'American Society of Hematology*. *Blood* 2003; 102: 42a, résumé numéro 13.
165. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. *Une comparaison de l'allogreffe avec l'autogreffe pour le myélome nouvellement diagnostiqué*. *New England Journal of Medicine* . 2007; 356: 1110-1120.
166. Malek, E., et al., *Allograft for Myeloma: Examining Pieces of the Jigsaw Puzzle*. 2017. **7**(287).
167. Yin, X., et al., *Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017*. *Cancer Cell Int*, 2018. **18**: p. 62.

# Serment

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم هلا الرحمان الرحيم أقسم

باهلل العظيم

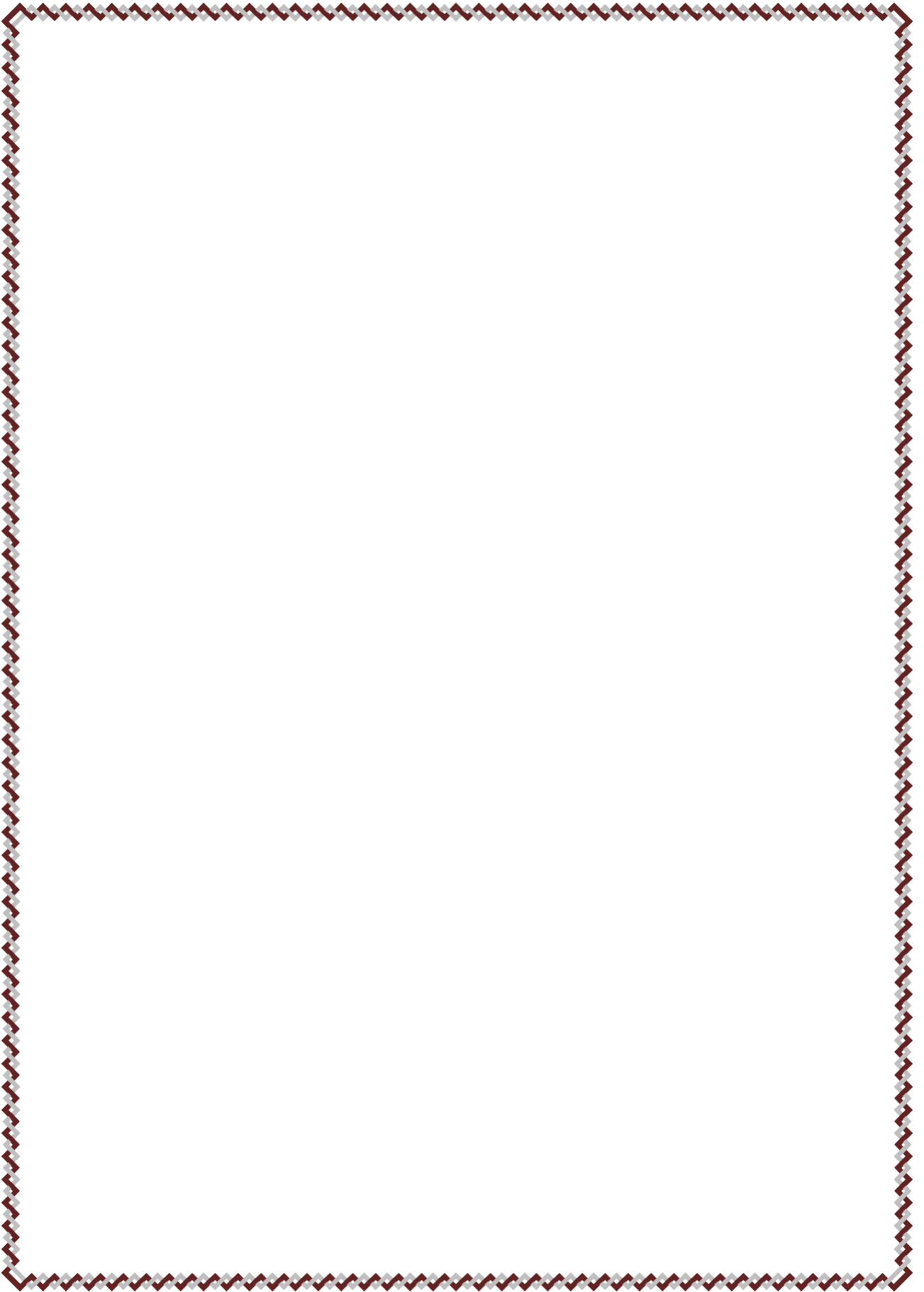
في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد على الآتي:

- « بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - « وأن أكرم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يمدحهم.
  - « وأن أمارس مهنتي بأمانة وأمانة مع المرضى وسائر الأهل صراحة وصدق في كل وقت.
  - « وأن ألتزم بالسرار الممهودة إلي.
  - « وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل غري الشرف والتواضع والنبيلة لمهنة الطب.
  - « وأن أعيد سائر الأطباء إخوة لي.
  - « وأن أقدم باوا جي روحا ومرضاة أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - « وأن أحافظ بكل حزم غري احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - « وأن ألتزم بكل مرسوم التي الطبابة بطريقا يضار بحياة الإنسان مهمة الأهل من تهديد.
  - « بكل هذا أتعهد عن كمال اختيار ومزاج بشري.
- وهلا على ما أقول شهيد.

بسم هلا الرحمان الرحيم أقسم

باهلل العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد على الآتي:





المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
لكلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة

سنة : 2020  
رقم: 363

## التطعيم الخيفي والورم النقوي

### أطروحة

قدمت ونوقشت عالنيرة يوم : / / 2020

### من طرف

السيد تامر بودري عبيدة  
المزداد في 01 نونبر 1993 بالقصر الكبير  
طبيب مقيم بالمركز الستاشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التطعيم الخيفي؛ التطعيم؛ مناعة؛ الورم الذفوي؛ الزرع

### أعضاء لجنة النحكيم:

رئيس

السيد عز العرب مسرار أستاذ  
في علم الدم البيولوجي السيدة سعاد  
بنكران أستاذة في علم الدم  
البيولوجي

مشرف

السيدة منى نزيه  
أستاذة في علم الدم البيولوجي  
السيد أنس جعيدي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

عضو