

ANNEE : 2011

THESE N°:31

MYÉLOME MULTIPLE : AVANCÉES RÉCENTES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

Pr. Azharab MASRAR
Chef de Service
Laboratoire d'Hématologie
Fac. Médecine et Pharmacie Rabat

PAR

Mlle. Imane ZAHIR

Née le 9 Novembre 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : myélome multiple – gammapathie monoclonale –
physiopathologie – diagnostic - traitement.

MEMBRES DE JURY

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Mr. A.MASRAR

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

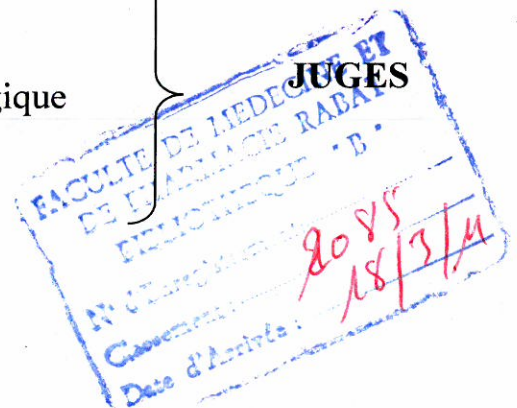
Mr. S.MRANI

Professeur agrégé de Virologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا هَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

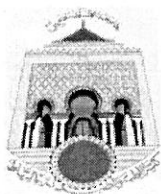
الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَبَقِيَّةً سَادِقًا وَشَهَادَةً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

47. Pr. FAIK Mohamed
48. Pr. HERMAS Mohamed
49. Pr. TOLOUNE Farida*

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed
86. Pr. BENOUDA Amina
87. Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation

89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
90. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
91. Pr. CHRAIBI Chafiq
92. Pr. DAOUDI Rajae
93. Pr. DEHAYNI Mohamed*
94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
96. Pr. FELLAT Rokaya
97. Pr. GHAFIR Driss*
98. Pr. JIDDANE Mohamed
99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
100. Pr. TAGHY Ahmed
101. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

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

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

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
130. Pr. ABDELHAK M'barek
131. Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie

132. Pr. BRAHMI Rida Slimane
133. Pr. BENTAHILA Abdelali
134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
136. Pr. CHAMI Ilham
137. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
138. Pr. EL ABBADI Najia
139. Pr. HANINE Ahmed*
140. Pr. JALIL Abdelouahed
141. Pr. LAKHDAR Amina
142. Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie - Obstétrique
 Traumatologie - Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

143. Pr. ABOUQUAL Redouane
144. Pr. AMRAoui Mohamed
145. Pr. BAIDADA Abdelaziz
146. Pr. BARGACH Samir
147. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
148. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
149. Pr. CHAARI Jilali*
150. Pr. DIMOU M'barek*
151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
152. Pr. EL MESNAoui Abbes
153. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
154. Pr. FERHATI Driss
155. Pr. HASSOUNI Fadil
156. Pr. HDA Abdelhamid*
157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
158. Pr. IBRAHIMY Wafaa
159. Pr. MANSOURI Aziz
160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
161. Pr. RZIN Abdelkader*
162. Pr. SEFIANI Abdelaziz
163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

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

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie

175. Pr. OUADGHIRI Mohamed
176. Pr. OUZEDDOUN Naima
177. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*
208. Pr. KHATOURI ALI*
209. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*
211. Pr. AIT OUMAR Hassan
212. Pr. BENCHERIF My Zahid

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie

213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
215. Pr. CHAOUI Zineb
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
218. Pr. EL FTOUH Mustapha
219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
220. Pr. EL OTMANYAzzedine
221. Pr. GHANNAM Rachid
222. Pr. HAMMANI Lahcen
223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
224. Pr. ISMAILI Hassane*
225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
227. Pr. TACHINANTE Rajae
228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
231. Pr. AJANA Fatima Zohra
232. Pr. BENAMR Said
233. Pr. BENCHEKROUN Nabih
234. Pr. CHERTI Mohammed
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
236. Pr. EL HASSANI Amine
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan
238. Pr. EL KHADER Khalid
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
241. Pr. HSSAIDA Rachid*
242. Pr. LACHKAR Azzouz
243. Pr. LAHLOU Abdou
244. Pr. MAFTAH Mohamed*
245. Pr. MAHASSINI Najat
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
247. Pr. NASSIH Mohamed*
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

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

Décembre 2001

249. Pr. ABABOU Adil
250. Pr. AOUAD Aicha
251. Pr. BALKHI Hicham*
252. Pr. BELMEKKI Mohammed
253. Pr. BENABDELJLIL Maria
254. Pr. BENAMAR Loubna
255. Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie

256. Pr. BENELBARHDADI Imane
257. Pr. BENNANI Rajae
258. Pr. BENOACHANE Thami
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil
260. Pr. BERRADA Rachid
261. Pr. BEZZA Ahmed*
262. Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi
263. Pr. BOUHOUC Rachida
264. Pr. BOUMDIN El Hassane*
265. Pr. CHAT Latifa
266. Pr. CHELLAOUI Mounia
267. Pr. DAALI Mustapha*
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
270. Pr. EL HIJRI Ahmed
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
272. Pr. EL MADHI Tarik
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
274. Pr. EL OUNANI Mohamed
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
276. Pr. ETTAIR Said
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*
278. Pr. GOURINDA Hassan
279. Pr. HRORA Abdelmalek
280. Pr. KABBAJ Saad
281. Pr. KABIRI EL Hassane*
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar
283. Pr. LEKEHAL Brahim
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*
285. Pr. MEDARHRI Jalil
286. Pr. MIKDAME Mohammed*
287. Pr. MOHSINE Raouf
288. Pr. NABIL Samira
289. Pr. NOUINI Yassine
290. Pr. OUALIM Zouhir*
291. Pr. SABBAH Farid
292. Pr. SEFIANI Yasser
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
296. Pr. AMEUR Ahmed *
297. Pr. AMRI Rachida
298. Pr. AOURARH Aziz*
299. Pr. BAMOU Youssef *
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

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

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques

301. Pr. BENBOUAZZA Karima
302. Pr. BENZEKRI Laila
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya
305. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *
307. Pr. CHKIRATE Bouchra
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *
312. Pr. EL MANSARI Omar*
313. Pr. ES-SEDEL Abdelhamid
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
315. Pr. HADDOUR Leila
316. Pr. HAJJI Zakia
317. Pr. IKEN Ali
318. Pr. ISMAEL Farid
319. Pr. JAAFAR Abdelouhab*
320. Pr. KRIOULE Yamina
321. Pr. LAGHMARI Mina
322. Pr. MABROUK Hfid*
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
327. Pr. OUJILAL Abdelilah
328. Pr. RACHID Khalid *
329. Pr. RAISS Mohamed
330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
331. Pr. RHOU Hakima
332. Pr. SIAH Samir *
333. Pr. THIMOU Amal
334. Pr. ZENTAR Aziz*
335. Pr. ZRARA Ibtisam*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
337. Pr. AMRANI Mariam
338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
342. Pr. BOULAADAS Malik
343. Pr. BOURAZZA Ahmed*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie

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

Janvier 2005

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

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

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

389. Pr. SBIHI Souad
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
391. Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Anatomie pathologique
Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation

461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

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

Mars 2009

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

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

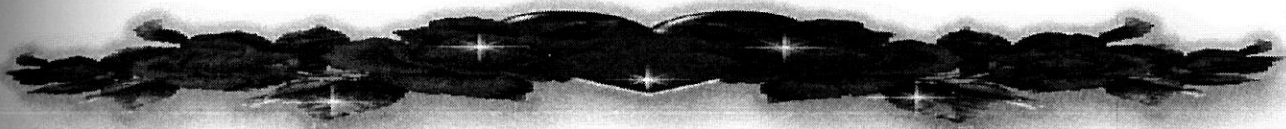
1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

* *Enseignants Militaires*

Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique



Dédicace

Par la grâce de Dieu le tout puissant, je dédie ce modeste travail à :

Mon père,

Vous n'avez jamais reculé devant aucun sacrifice pour que nous puissions bénéficier d'une bonne éducation et d'une bonne formation.

Puisse dieu vous prêter longue vie afin que vous puissiez jouir enfin du fruit de vos sacrifices et de vos efforts inlassables.

Ma mère,

La réussite de vos enfants a toujours été un souci permanent. Vous nous avez éduqué dans le sens de la dignité, de l'honnêteté et du courage.

Ce travail est le votre.

Mon grand frère ZAKARIA

A qui je souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

Mon petit frère ILIASS

A qui je souhaite bonne continuation et l'accomplissement de ses rêves.

Mes oncles et tantes

Mes cousins et cousines

A qui je souhaite bon courage.

Et à tous mes amis et amies

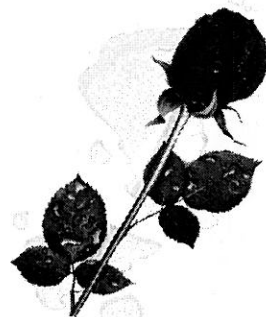
Qui n'ont pas cessé de m'encourager.

Vous
Publ
NOS REMERCIEMENTS VONT A :

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur Le Professeur S. SIAH*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de présider notre jury de thèse.*

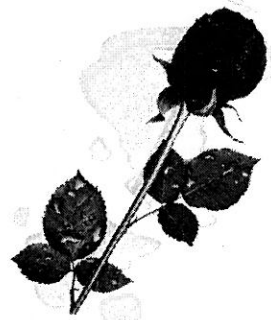
*Puisse ce travail être l'occasion de vous exprimer,
Cher Maître, notre respectueuse estime.*



*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
Monsieur le Professeur A. MESRAR*

*Vous avez accepté spontanément de diriger notre travail. Votre
désir de partager vos connaissances est une marque de votre
sympathie et de votre sens des relations humaines.*

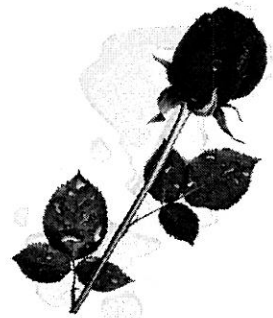
*Veuillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de
nos sincères remerciements.*



*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Madame Le Professeur N. MESSAOUDI*

*Votre accueil et votre simplicité ne font que
consolider les considérations que nous vous
portons.*

*Votre présence nous est tout aussi honorable
que votre acceptation de juger ce modeste travail.*

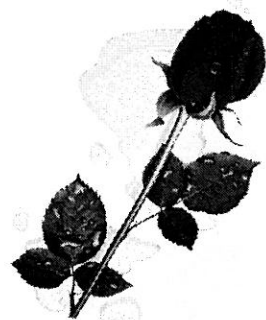


*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur le Professeur A. BELMEKKI*

*Votre présence nous est aussi honorable
qu'essentielle.*

*Votre acceptation de nous accorder de votre temps
nous touche.*

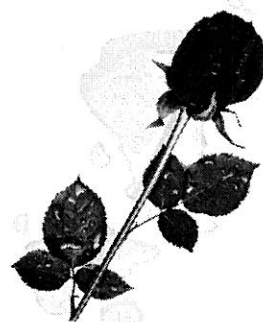
*Que notre profonde considération vous soit
exprimée.*



A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
Monsieur le Professeur S. MRANI

*Votre présence morale nous serait tout aussi
honorable qu'aurait été votre présence
effective.*

Nous vous portons tout l'estime qui vous est dû.



Liste des abréviations

-Ac	Anticorps
-Ag	Antigène
-AL	Amylose
-AREG	Amphiregulin
-b FGF	basic Fibroblast Growth Factor
-BCR	B Cell Receptor
-BMPC	Plasmocyte mature (Bone Marrow Plasma Cell)
-BMSC	Bone Marrow Stromal Cell
-CAM-DR	Cell Adhesion Mediated Drug Resistance
-CD	Cluster of Differentiation
-CLL	Chaines Légères Libres
-CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
-CXCR	CXC Chemokine Receptor
-CRP	C-reactive protein
-Del	Délétion
-DKK-1	Dickkopf-1
-EGF	Epidermal Growth Factor
-ErbB	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Family
-Erk	Extracellular signal-regulated kinase
-FDA	Food & Administration USA
-FGF	Fibroblast Growth Factor
-FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
-Frzb	Frizzled-related protein
-HB-EGF	Heparin-binding EGF-like growth factor

-HGF	Hepatocyte Growth Factor
-HMCL	Human Myeloma Cell Line
-HRD	Hyperdiploïde
-ICAM	Intercellular Cell Adhesion Molecule
-IFM	International Foundation of Myeloma
-IFN	Interferon
-Ig, IgH, IgL	Immunoglobuline, Heavy Ig, Light Ig
-IGF	Insulin like Growth Factor
-IL, IL-R	Interleukine, Récepteur d'interleukine
-IRA	Insuffisance Rénale Aigüe
-IRC	Insuffisance Rénale Chronique
-ISS	International Staging System
-JAK	Janus kinase
-LI	Labeling Index
-LB	Lymphocyte B
-LT	Lymphocyte T
-MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
-MGUS	Monoclonal Gammopathy of Unknown Signification
-MIP	Macrophage Inflammatory Protein
-MM	Myélome Multiple
-MMC	Myélome Multiple Cell
-MMP	Metalloproteinase
-MO	Moelle Osseuse
-MP	Melphalan-Prednisone
-MPT	Melphalan-Prednisone-Thalidomide
-MS	Maladie Stable

-NHRD	Non Hyperdiploïde
-NRG	Neuregulin
-NF- κ B	Nuclear Factor- κ B
-OPG	Osteoprotegerin
-OPGL	OPG Ligand
-PAL	Phosphatase Alcaline
-PCL	Plasma Cell Leukaemia
-PCLI	Plasma Cell Labeling Index
-PI-3K	Phasphatidylinositol-3 kinase
-RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
-RB	Retinoblastome
-RC	Réponse complète
-RKL	Rapport kappa lambda
-RP	Réponse Partielle
-RTK	Récepteur Tyrosine Kinase
-SDF-1	Stromal cell Derived Factor-1
-sFRP-2	Secreted frizzled-related protein 2
-SG	Survie Globale
-SSP	Survie Sans Progression
-STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
-TGF	Transforming Growth Factor
-TNF	Tumor Necrosis Factor
-TRBP	Très Bonne Réponse Partielle
-VAD	Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone
-VAMP	Vincristine-Adriamycine-Méthylprednisone
-VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule

-VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
-VGPR	Very Good Partial Remission
-VLA	Very Late Antigen
-Wnt	Wingless integration site

Liste des figures

Figure 1	: La différenciation plasmocytaire selon Kuehl et al.....	18
Figure 2	: L'oncogenèse moléculaire du MM.....	28
Figure 3	: Molécules d'adhésion et chimiokines dans le MM.....	30
Figure 4	: Facteurs de croissance myélomateux.....	33
Figure 5	: Résorption osseuse dans le MM.....	37
Figure 6	: Voie de signalisation Notch dans le MM.....	47
Figure 7	: Voie de signalisation Wnt dans le MM.....	49
Figure 8	: Lésions ostéolytiques multiples du crâne dans un myélome multiple.....	57
Figure 9	: Rachis lombaire en IRM (tassement vertébral).....	57

Liste des tableaux

Tableau 1	: Histoire de la maladie en quelques date.....	4
Tableau 2	: Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group.....	20
Tableau 3	: Les différents dépôts glomérulaires d'immunoglobulines au cours des gammopathies monoclonales.....	60
Tableau 4	: Critères diagnostiques du myélome multiple.....	69
Tableau 5	: Classification de Durie et Salmon.....	76
Tableau 6	: International Staging System (ISS).....	77
Tableau 7	: Critères de classification du myélome multiple d'après l'International Myeloma Working Group.....	80
Tableau 8	: Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group.....	81

Table des matières

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIERE PARTIE :

MYELOME MULTIPLE DE L'HISTORIQUE AU PRONOSTIC

I. HISTORIQUE.....	4
II. EPIDEMIOLOGIE.....	14
III. ETIOLOGIE.....	14
IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
IV-1.Origine de la cellule myélomateuse maligne.....	16
IV-2.Oncogenèse au cours du MM.....	19
A- Le premier évènement oncogénique.....	21
1) La translocation de l'IgH.....	21
2) Les trisomies.....	21
3) La classification en 2 voies de pathogénèse.....	22
4) La dérégulation des cyclines D.....	22
B- Le deuxième évènement oncogénique.....	24
1) Les anomalies du chromosome 13.....	24
2) La dérégulation de MYC.....	24
3) Les mutations de RAS ou de FGFR3.....	25
4) L'activation de la voie NF-Kb.....	25
5) La voie du rétinoblastome (RB) : p16, p18.....	26

6) L'inactivation de la p53 ou del17.....	26
7) Le gain du chromosome 1q21.....	27
8) La mutation de PTEN.....	27
IV-3.Interaction des cellules tumorales avec leur environnement.....	29
A. Chimiotiques et localisation médullaire des plasmocytes tumoraux.....	29
B. Environnement médullaire et myélome multiple.....	31
C. Les cellules stromales médullaires (BMSC).....	31
D. Cellules endothéliales médullaires.....	34
E. Les ostéoclastes.....	35
F. Les ostéoblastes.....	38
IV-4.Rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM.....	38
A. L'interleukine-6 (IL-6).....	39
B. L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1).....	40
C. Vascular endothelial growth factor (VEGF).....	40
D. Interféron alpha (IFN α).....	42
E. Tumor necrosis factor -alpha (TNF- α).....	42
F. L'hépatocyte growth factor (HGF).....	43
G. Les membres de la famille epidermal growth factor (EGF).....	44
H. SDF-1 α	45

I. Notch.....	45
J. Les Wnt (wingless integration site).....	48
K. Le fibroblast growth factor-2 (FGF-2).....	50
L. Le transforming growth factor β (TGF- β).....	50
M. L'interleukine-15 et -21 (IL-15 et IL-21).....	51
IV-5. Phénotype des cellules de MM.....	52
IV-6. Conséquences physiopathologiques.....	52
V. ETUDE CLINIQUE.....	54
V-1.Circonstances de découverte.....	54
V-2.Manifestations cliniques.....	55
A. Atteinte osseuse.....	55
B. Atteinte rénale.....	58
1) Insuffisance rénale aiguë.....	58
a) Rein myélomateux aigu.....	58
b) L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.....	59
2) Insuffisance rénale chronique.....	59
3) Protéinurie glomérulaire et syndrome néphrotique.....	60
a) Amylose AL.....	61
b) Les glomérulopathies à dépôts non organisés d'immunoglobulines.....	61
c) Autres glomérulopathies au cours du myélome.....	62

4) Protéinurie tubulaire et syndrome de Fanconi.....	62
5) Hypercalcémie.....	63
C. Infections.....	64
D. Atteinte médullaire.....	64
E. Atteinte neurologique.....	66
1) Compression médullaire ou radiculaire.....	66
2) Neuropathie amyloïde	67
3) Syndrome d'hyperviscosité.....	67
4) Activité anticorps de l'immunoglobuline.....	68
VI. DIAGNOSTIC.....	68
VI-1. Critères diagnostiques.....	68
VI-2. Démarche diagnostique.....	70
A. Examens hématologiques.....	70
B. Examens immunochimiques dans le myélome.....	71
C. Imagerie.....	72
VII. Diagnostic différentiel.....	72
VII-1. MGUS ou gammapathie monoclonale de signification	
Indéterminée.....	72
VII-2. Amyloïdose primaire.....	73
VII-3. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de	
Waldenström.....	74

VII-4. Maladies des chaînes lourdes.....	74
VII-5. Plasmocytoses réactionnelles.....	74
VIII. PRONOSTIC.....	75

DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENT

INTRODUCTION.....	79
I. Traitements de première ligne.....	80
I-1. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles pour une intensification).....	82
A. Un passé récent.....	82
1) Association MELPHALAN-PREDNISONE.....	82
2) Polychimiothérapies conventionnelles.....	82
3) Traitement de type VAD ou VAMP.....	83
B. Stratégies thérapeutiques actuelles.....	84
1) Melphalan-prednisone-thalidomide (MPT).....	84
2) Bortézomib-melphalan-prednisone (VMP).....	85
C. Autres modalités thérapeutiques.....	86
I-2. Traitement de première ligne des sujets jeunes (< 65 ans).....	88
A. Traitement d'induction.....	89

B.	Intensification et autogreffe.....	90
C.	Traitement de consolidation/entretien.....	90
II.	Traitement du myélome réfractaire ou en rechute	91
II-1.	Thalidomide.....	91
II-2.	Bortézomib.....	92
II-3.	Lénalidomide.....	93
II-4.	Association des nouvelles molécules.....	94
III.	Traitements symptomatiques adjuvants	94
	CONCLUSION.....	97

RÉSUMÉS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie lymphoïde maligne de la lignée B, définie par l'association d'une prolifération de plasmocytes tumoraux, et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale.

Le tableau clinique du MM se caractérise par des lésions osseuses lytiques, une anémie, des infections récurrentes et une atteinte rénale. Ces différents symptômes sont dûs à l'envahissement médullaire par le plasmocyte tumoral myélomateux sécrétant une immunoglobuline (Ig) monoclonale, et à une forte production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6).

Malgré une thérapeutique utilisant de hautes doses de chimiothérapie, supportées par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le MM reste une néoplasie constamment fatale dont la médiane de survie n'excède pas 6 ans.

L'objectif de cette thèse est d'apporter les aspects récents de cette affection tout en référant à la littérature. Nous envisagerons d'abord un aperçu historique de la maladie, des données d'épidémiologie, d'étiologie et de physiopathologie, puis l'étude clinique et les moyens diagnostiques. La dernière partie sera réservée au traitement.

dan

on

De

cha

recit

des

184

PREMIÈRE
PARTIE:
Myélome multiple
de l'Historique au Pronostic

I. HISTORIQUE

Depuis la découverte par le Dr. Henry Bence Jones d'une protéine anormale dans les urines d'un patient présentant un myélome, de très nombreuses étapes ont été successivement franchies dans l'histoire de la maladie. La découverte du Dr .Bence Jones fut de remarquer un sédiment urinaire capable de dissolution à chaud et de re-précipitation à froid. Les principales étapes qui ont marqué la recherche et le traitement du myélome et des maladies apparentées sont détaillées dans le tableau1.

1844-1850	Première description du myélome, nommé alors "mollities and fragilitas ossium" (os mous et fragiles). Le premier patient, Thomas Alexander McBean, fut diagnostiqué en 1845 par le Dr William Macintyre, un médecin londonien. L'anomalie urinaire qu'il découvrit fut complètement étudiée par le Dr. Henry Bence Jones, qui publia ses résultats en 1848. En 1846, un chirurgien, John Dalrymple, remarque et publie que les os des malades contiennent des cellules particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Ce cas de myélome à chaînes légères fut publié en détails par le Dr. Macintyre en 1850. Le premier cas de myélome (Sarah Newbury) semble toutefois avoir été publié par le Dr. Samuel Solly en 1844, mais sans les études urinaires détaillées.
1873	Rustizky introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

1889	Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « maladie de Kahler ».
1890	Ramon y Cajal rapporte la première description microscopique des plasmocytes.
1900	Wright montre que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.
1903	Weber rapporte que les lésions osseuses (lytiques) peuvent être identifiées sur les radiographies.
1909	Weber émet l'hypothèse que les plasmocytes de la moelle osseuse pourraient être responsables des lésions osseuses.
1930	Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires deviennent plus courantes. Le développement de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent le dépistage et le diagnostic.

1953	L'immuno-électrophorèse est introduite pour l'identification exacte des protéines monoclonales. L'immunofixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible.
1956	Korngold et Lipari montrent que les protéines de Bence Jones (BJ) ont un lien avec les gamma-globulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les protéines de Bence Jones sont appelées kappa (κ) et lambda (λ ou L).
1958	Découverte de la sarcolysine qui permettra la synthèse du melphalan (Alkeran). Pour la première fois, un traitement était disponible.
1961	Waldenström met en exergue l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type IgM avec la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.
1962	Premier cas de traitement efficace avec le melphalan (Alkeran) rapporté par Bergsagel.

1964	Premier cas de traitement efficace avec le cyclophosphamide (Endoxan) par Korst. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide sont similaires à ceux obtenus avec le melphalan.
1969	Alexanian rapporte que la combinaison melphalan-prednisone donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.
1975	Le système de stade est introduit par Durie/Salmon. Les patients qui justifient d'un traitement sont classés en stades (I, II, III, A ou B).
1976-1982	Plusieurs protocoles de polychimiothérapie sont testés, dont le VBMPC, le VMCP-VBAP et l'ABCM, certains semblants supérieurs au MP. Cependant, en 1992, une meta-analyse comparative (Gregory) montre une équivalence de résultats pour toutes les combinaisons.
1982	Fefer et Osserman réalisent la première greffe de moelle syngénique dans le myélome.
1983	Première utilisation des taux sériques de β 2-microglobuline comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).

1984	Barlogie et Alexanian introduisent le protocole VAD.
1984–1986	Premières descriptions des greffes allogéniques dans le myélome par plusieurs auteurs.
1986–1996	-Plusieurs études à grande échelle montrent l'efficacité des traitements intensifs avec greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. -Introduction de schémas thérapeutiques comportant une (McElwain) ou deux (Barlogie) procédures de traitement intensif.
1996	• Première étude randomisée démontrant la supériorité des traitements intensifs avec greffe de moelle par rapport au traitement conventionnel (Attal). • Une étude randomisée montre la supériorité du bisphosphonate pamidronate par rapport à un placebo dans la prévention des lésions osseuses.
1997	Premières indications de la possible implication de virus dans la pathogénie du myélome. Le myélome est plus fréquent chez les individus infectés par l'hépatite C. Le virus-8 (HHV-8) découvert dans les cellules dentitriques de la moelle osseuse.

1998	• De nombreuses études sont rapportées testant le rôle des intensifications thérapeutiques avec auto ou allogreffe. Cependant, l'intensité du bénéfice attendu, de même que les populations susceptibles d'en profiter restent incertaines. La place de la greffe dans le traitement d'induction ou à la rechute reste une question en suspens. • Démonstration du rôle pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13, tant en contexte chimiothérapeutique ou de greffe. • Une nouvelle étude confirme l'utilité de la Prednisone comme traitement d'entretien. De même, l'interféron alpha semble entraîner une prolongation de la rémission, au moins chez certains patients.
1999	• Démonstration de l'efficacité de la thalidomide chez les patients présentant une maladie résistante ou réfractaire. • Introduction des « Mini allogreffes » comme traitement moins toxique pour obtenir un effet « greffe contre myélome ». • Une étude française randomisée montre un effet bénéfique d'une double procédure d'autogreffe par rapport à une seule. • L'actualisation de l'étude bisphosphonate pamidronate montre que sa poursuite pendant 2 ans est utile.
2000	Pour la première fois, de nouvelles approches médicamenteuses semblent efficaces dans le myélome. De nouveaux essais cliniques testent des analogues de la thalidomide (lenalidomide), des analogues à longue durée de vie de l'Adriamycine (doxorubicine pégylée), le trioxyde d'arsenic, certains anti-agents anti-angiogéniques (tels que les

	inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF), des molécules bloquants l'adhésion cellulaire, ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib).
2001	• Proposition d'un nouveau système de classification du myélome et des maladies apparentées. • De nouvelles classifications pronostiques sont proposées : ➤ Le SWOG (Southwest Oncology Group) propose un système en 4 groupes basé sur les taux sériques de $\beta 2$- microglobuline et d'albumine. ➤ L'IFM (Intergroupe Français du Myélome) propose un système en 3 groupes basé sur les taux sériques de $\beta 2$- microglobuline et la présence ou non d'anomalies du chromosome 13 détectée parFISH.
2002	• Démonstration de l'efficacité de nouveaux agents sans le cadre d'essais cliniques, dont le Bortézomib et le Lénalidomide. • La Thalidomide associée à la dexaméthasone montre son efficacité en traitement de première intention avec des taux de réponse d'environ 70%. • Le groupe MRC rapporte lors de l'assemblée générale annuelle de l'ASH (American Society of Hematology) la supériorité générale, plus particulièrement pour les patients présentant un taux sérique de $\beta 2$-microglobuline élevé ($> 7,5$ mg/l).

2003	• Le bortézomib est approuvé par la FDA des États-Unis dans le traitement du myélome en rechute après au moins 2 lignes de traitement. • Le groupe MRC publie la supériorité de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. • Le groupe IFM publie la supériorité de 2 autogreffes par rapport à une seule. Cependant, ceci ne semble pas se confirmer pour les patients déjà en rémission complète après la première greffe. D'autres questions sur le rôle de la double autogreffe restent en suspens. • Le groupe Little Rock (Shaugnessy/Barlogie) montre que les lésions osseuses du myélome sont en partie liées à la production d'une protéine particulière appelée DKK-1.
2004	• Le groupe ECOG présente les résultats de l'étude thalidomide-dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule chez des patients n'ayant suivi aucun traitement antérieur : le taux de réponse est de 59% pour la combinaison contre 41% pour la dexaméthasone seule (critères ECOG). • Les résultats de l'étude internationale randomisée montre la supériorité de la combinaison bortézomib- dexaméthasone par rapport au bortézomib seul (détails ci-dessous). • Résultats préliminaires du bortézomib en première intention, montrant d'excellents taux de réponse : 83% pour la combinaison bortézomib-dexaméthasone et 94% pour la combinaison bortézomib/

	Adriamycine/dexaméthasone avec la possibilité de recueillir des cellules souches hématopoïétiques au décours. • Présentation d'une nouvelle classification pronostique, l'I.S.S. (International Staging System).
2005	• Deux études de phase III montrent la supériorité de la combinaison lénelidomide-dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule pour le myélome en rechute (le délai de progression >15 mois contre 5 auparavant). L'approbation de la FDA est prévue pour 2006. • Bortézomib obtient l'approbation de la FDA pour le traitement des patients après une thérapie d'au moins un an. • L'International Staging System (ISS) développé par l'International Myeloma Working Group de l'International Myeloma Foundation (IMF) est publié. Un nouveau critère d'évaluation pour l'évaluation des traitements est développé et publié début 2006. • Développement de nombreux nouveaux agents. La protéine de choc thermique Hsp90 en essais de phase I et II. • Démonstration de la supériorité de la thalidomide associée à la combinaison melphalan-prednisone. Plusieurs études sont en cours.

2006	• Le lénalidomide obtient l'approbation de la FDA pour le traitement du myélome en combinaison avec la dexaméthasone pour le traitement des patients après une thérapie d'au moins un an. • De nombreux nouveaux agents sont en cours de développement.
2007	• La FDA accorde un AMM supplémentaire pour la combinaison bortézomib-adriamycine dans le traitement du myélome en rechute ou réfractaire après une thérapie d'au moins un an. La combinaison thalidomide-dexaméthasone et doxorubicine pégylée comparée à la combinaison thalidomide-dexaméthasone est en essai de phase III pour le myélome récemment diagnostiqué. • Les nouveaux agents en cours de développement comprennent : la protéine de choc thermique Hsp90, les nouveaux inhibiteurs protéasomiques et les nouvelles préparations à base d'arsenic. De nouvelles thérapies semblent venir à bout de certains facteurs de risque.

Tableau1 : Histoire de la maladie en quelques dates (1; 2).

II. EPIDEMIOLOGIE

Le MM est une hémopathie maligne qui représente environ 10 % de tous les cancers hématologiques (3; 4). Il est parmi les tumeurs hématologiques malignes les plus communes et représente 1% de tous les cancers et 2% de la mortalité par cancer (5).

L'incidence varie selon l'âge et le groupe ethnique. Le MM est deux fois plus commun chez les Afro-américains comparés aux blancs et touche légèrement plus d'hommes que de femmes (6).

Dans la majorité des cas, il se manifeste après l'âge de 50 ans (7). L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 66 ans et rare chez des individus de moins de 45 ans (8).

Au Maroc, une étude faite sur des cas au niveau de CHU de Fès, entre décembre 2002 et juin 2006, a montré que l'âge moyen des patients atteints du MM est au-delà de 60 ans avec 16% âgés de moins de 40ans (9).

III. ETIOLOGIE

Les facteurs favorisants sont encore mal connus. Deux études américaines ont montré que l'existence d'une gammapathie monoclonale précédait systématiquement l'apparition du MM. Le composant monoclonal peut être retrouvé plusieurs années avant le diagnostic de MM (10; 11). Le sexe ratio montre une légère prédominance masculine. Des études japonaises et américaines démontrent un excès de MM dans les populations exposées aux radiations ionisantes. Les pesticides, le benzène, les solvants organiques, les

dérivés du pétrole ou encore l'obésité sont évoqués comme facteurs de risque. Leur place réelle dans l'oncogenèse reste difficile à évaluer avec précision.

L'origine ethnique pourrait aussi intervenir, laissant penser qu'il existerait une part de prédisposition génétique. La population noire américaine présente ainsi une incidence de MM supérieure aux autres communautés ethniques. Plusieurs études rapportent des cas familiaux (12; 13).

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

Le MM est une maladie clonale acquise impliquant des lymphocytes B (LB) en fin de différenciation : les plasmocytes. Le MM est considéré comme une néoplasie évoluant en plusieurs phases :

- Une phase initiale durant laquelle les plasmocytes sont immortalisés mais s'accumulent dans la moelle sans proliférer ;
- Une phase d'activité où une faible fraction des cellules devient proliférative, acquiert des caractères cytologiques plasmoblastiques, des caractéristiques phénotypiques particulières, et additionne des événements oncogéniques ;
- Une phase terminale qui se caractérise par des localisations extramédullaires et une expansion du composant plasmoblastique.

Le MM est souvent précédé par un processus tumoral non malin, dénommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Cette gammopathie est constituée de moins de 10 % de plasmocytes médullaires, et se transforme en un MM vrai, exprimant le même clonotype et le même isotype d'immunoglobuline, à un taux de 1 % par an. Les études épidémiologiques

suggèrent que 30 % environ des MM pourraient être précédés d'une telle gammapathie monoclonale, en opposition à des MM dits de novo.

VI-1. Origine de la cellule myélomateuse maligne

La différenciation du LB normal comprend 4 grands stades corrélés avec le réarrangement des gènes d'immunoglobulines (Ig) : {1} la cellule pro-B (progéniteur B) présente dans la moelle osseuse (MO) subit des réarrangements des gènes du locus de la chaîne lourde des Ig (IgH pour « Heavy Ig ») : d'abord une recombinaison entre un segment D et J, puis un second réarrangement entre un segment V et le complexe DJ. Elle devient alors une cellule pré-B (précurseur B) {2} qui exprime un pré-BCR (B Cell Receptor). Ces précurseurs pré-B prolifèrent, permettant d'expandre ce compartiment. Les cellules pré-B sont ensuite soumises à un réarrangement du locus (locus κ ou λ de la chaîne des Ig légères (IgL pour « Light Ig »), ce qui conduit à des cellules B immatures {3} possédant un BCR fonctionnel sous forme d'IgM. Le stade de cellule B mature {4} est caractérisé par une co-expression membranaire de l'IgM et IgD. Ces LB matures naïfs quittent la moelle osseuse et entrent dans la circulation périphérique jusqu'aux organes lymphoïdes pour poursuivre leur différenciation, après contact avec l'antigène (Ag). Dans les organes lymphoïdes secondaires, l'activation des LB de manière T-dépendante va déclencher leur division.

Une partie de ces cellules B se différencie en plasmocytes sécrétant des anticorps IgM de faible affinité (plasmocytes à courte durée de vie). Certains LB actifs vont après dans un follicule pour créer le centre germinatif. Les cellules seront soumises à des hypermutations somatiques au niveau des régions variables réarrangées de l'Ig, permettant de sélectionner les LB avec une forte

affinité pour l'Ag. L'affinité de liaison du BCR pour l'Ag (stade centroblaste) sera alors modifiée. Ce processus permet de sélectionner uniquement les cellules exprimant un BCR de forte affinité pour l'Ag (stade centrocyte).

Les centrocytes sélectionnés de façon positive vont ensuite subir une commutation isotypique qui engendrera un changement de classe de l'IgM vers IgG, IgA ou IgE membranaire. Ces LB générés vont se différencier soit en LB mémoires soit en plasmablastes qui rejoindront la moelle osseuse ou les muqueuses où ils termineront leur différenciation en plasmocytes matures, synthétisant des Ig en grandes quantités (plasmocytes à longue durée de vie). Cette dernière étape de différenciation intramédullaire des plasmablastes en plasmocytes reste peu connue (Figure 1).

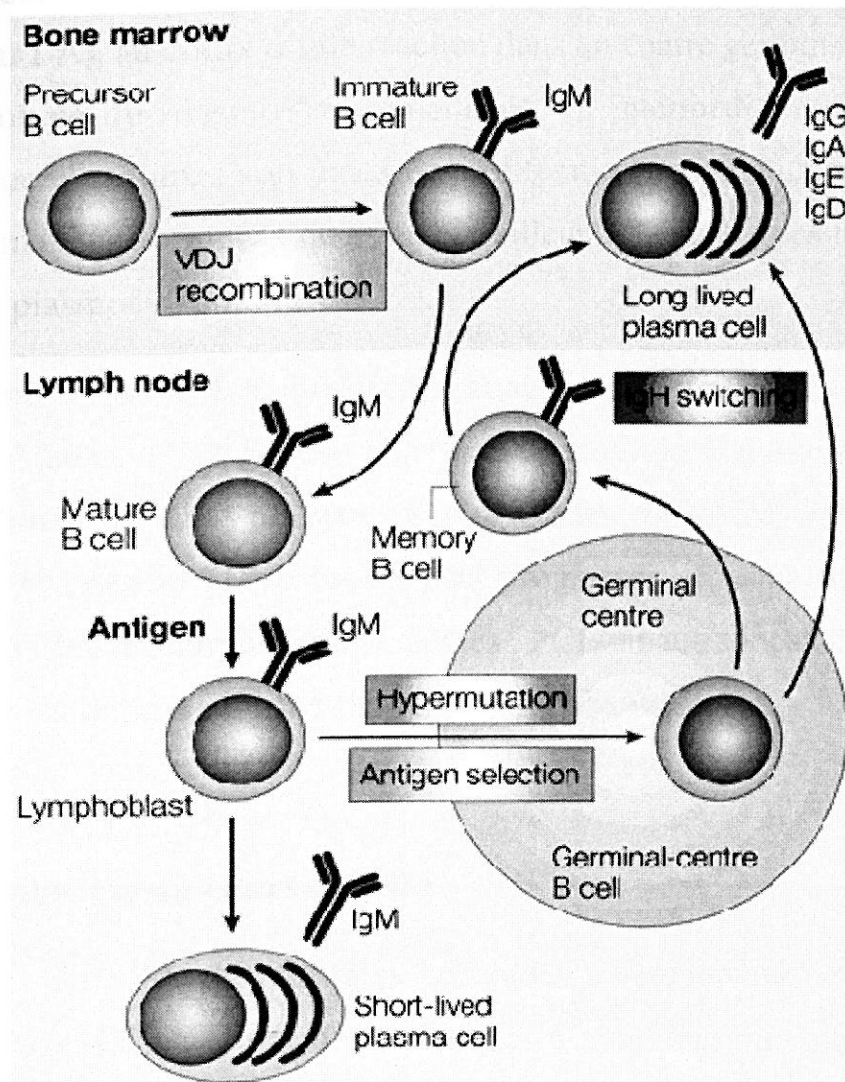


Figure 1 : La différenciation plasmocytaire selon Kuehl et al. (14)

L'analyse des séquences des régions variables des Ig des cellules de myélome a mis en évidence l'existence de mutations au niveau des chaînes d'Ig, sans variation intra-clonale, majoritairement sur les chaînes lourdes (15). Cette observation démontre que le plasmocyte tumoral est issu d'une cellule qui a été sélectionné par l'Ag au cours d'une réaction dans un centre germinatif (16).

Le phénotype du plasmocyte tumoral est un intermédiaire entre le stade plasmablastique et mature : son index de prolifération est notamment inférieur à celui des plasmablastes (moins de 1%), par ailleurs, il sécrète des taux d'Ig très inférieurs aux plasmocytes matures (17).

L'oncogenèse du MM a été décrite comme étant un modèle multi-étape comprenant 5 stades (18) : genèse à partir d'une cellule B du centre germinal, apparition d'une MGUS pouvant évoluer vers un MM intramédullaire (incidence de 1% par an (19)), lequel peut progresser vers une forme de MM extramédullaire (les leucémies à plasmocytes : PCL ou autre localisations), stade à partir duquel les lignées de MM (HMCLs) sont obtenues.

VI-2. Oncogenèse au cours du MM

Au cours du MM, de multiples anomalies cytogénétiques s'accumulent. Elles peuvent être détectées par des techniques d'hybridation in situ (FISH) sur des cellules non proliférantes (20). Ces anomalies sont résumées dans le Tableau 2 et dans la figure 2.

Tableau 2 : Classification moléculaire cytogénétique proposée par l'International Myeloma Working Group (20)

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

A- Le premier évènement oncogénique

1) La translocation de l'IgH

La principale anomalie cytogénétique décrite au cours de MM (40% des cas) est une translocation au niveau des gènes codant pour l'IgH sur le locus 14q32. Cette translocation est due à une erreur dans le processus de réarrangement des Ig durant la commutation isotypique. La translocation de l'IgH (locus 14q32) entraîne une dérégulation d'un oncogène par juxtaposition d'une région proche d'un élément activateur de la transcription : l'Ig enhancer, ce qui conduit à la transcription de ces oncogènes. Trois partenaires chromosomiques récurrents sont le plus souvent associés à cette translocation (21):

- le chromosome 11q13, engendrant une dérégulation de la cycline D1,
- le chromosome 4p16, marqué par une dérégulation de l'expression de MMSET et de FGFR3,
- le chromosome 16q22-23, associé à une surexpression de c-maf.

2) Les trisomies

Une autre anomalie chromosomique observée dans 30% des cas n'implique pas de translocation au niveau d'un locus Ig mais résulte de multiples trisomies impliquant les chromosomes 3, 5, 7, 11, 15, 19 et 21 (22). Ce mécanisme est peu connu.

3) La classification en 2 voies de pathogénèse

Les anomalies cytogénétiques issues du premier évènement oncogénique permettent d'identifier 2 voies de pathogénèse différentes qui se rejoignent partiellement :

- Cas des MM non hyperdiploïdes (NHRD), associés principalement à une translocation récurrente de l'IgH (> 85%)
- Cas des MM hyperdiploïdes (HRD) associés, majoritairement à des trisomies multiples et une incidence de translocation de l'IgH plus faible (< 30%) (23).

4) La dérégulation des cyclines D

Ces anomalies chromosomiques décrites (translocation IgH et trisomies) sont également observées dans les cellules de patients atteints de MGUS (24). Ce premier évènement oncogénique commun au MGUS et MM aurait pour conséquence de déréguler les cyclines D, gènes favorisant le cycle cellulaire : ce constat est surprenant dans la mesure où les cellules de MGUS et de MM sont non proliférantes, au même titre que le plasmocyte normal. Rappelons que l'index de prolifération cellulaire (PCLI pour « plasma cell labeling index ») d'un MM est d'environ 1% (médiane) et celui du MGUS est inférieur à 0,2%, contrairement aux plasmablastes hautement prolifératifs (plus de 30% de cellules en phase S). En effet, les translocations de l'IgH créent une dérégulation directe de la cycline D1 (11q13) et de la cycline D3 (6p21) ou indirecte de la cycline D2 via MAF (16q23) ou MAFB (20q11) qui code pour un facteur de transcription ciblant le gène de la cycline D2. Les cellules tumorales caractérisées par la translocation t(4 ;14) ciblant MMSET/FGFR3 expriment le

même niveau de cycline D2 que le plasmablaste (25). Les MM HRD (les multiples trisomies des chromosomes) expriment la cycline D1, qui est absente des plasmablastes et des plasmocytes normaux, sans pour autant présenter une translocation t(11 ;14). Ce mécanisme est peu connu.

Une faible proportion des patients atteints de MM n'exprime pas les gènes codant pour les cyclines D. Une explication serait une absence ou une faible expression de la protéine du rétinoblastome RB1, « frein » du cycle cellulaire qui est la cible des cyclines D, et donc une expression de cycline D ne serait plus nécessaire (26).

La translocation IgH et les trisomies (qui ont des incidences plus faibles chez les patients de MGUS) ont une fréquence qui augmente avec la progression de maladie.

Ainsi chez 50% des patients atteints de cas de MGUS, 55-75% des cas de MM intramédullaire, 85% des cas de PCL et dans plus de 90% des HMCLs une translocation de l'IgH est observé (27). Cela suggère que ces changements cytogénétiques sont des événements précoces qui progressent durant l'évolution de la maladie.

De plus, les MGUS ont un risque de 1% par an d'évoluer vers un MM (19), ce qui laisse à penser que les cellules de MGUS sont des « pré-MM ». Néanmoins, la cellule myélomateuse se distingue de la cellule de MGUS par une sécrétion plus importante d'Ig monoclonale, un index de prolifération plus élevé et une occupation de la moelle osseuse plus importante (> 10%) (28) . Le premier évènement, commun au MGUS et MM, permet donc d'initier

l'oncogenèse qui va progresser par le biais d'autres aberrations chromosomiques.

B- Le deuxième évènement oncogénique

1) Les anomalies du chromosome 13

La délétion de bras court du chromosome 13 (del13) ou moins fréquemment la translocation du locus 13q14 est retrouvée chez 50 % des cas. La del13 est généralement associée avec les translocations de l'IgH (70%) et majoritairement avec la t (4 ; 14) puisque 90% des t (4 ; 14) sont caractérisées par une del13 (29; 30). Les anomalies du chromosome 13 sont plus rarement retrouvées en présence des trisomies (40%) (31) . Le rôle du chromosome 13 est méconnu.

2) La dérégulation de MYC

Les anomalies de Myc sont absentes ou rares dans les MGUS mais sont décrites dans 15% des cas de MM intramédullaire, 45% des formes de MM extramédullaire et presque 90% des HMCLs (32). La dérégulation de myc représente donc un évènement très tardif de la progression. Les réarrangements de c-myc sont les plus fréquents (N-myc et L-myc sont plus rarement concernés). Ces anomalies sont très hétérogènes mais sont majoritairement des réarrangements complexes ou insertions impliquant 3 chromosomes différents (21). Comme vu précédemment, le locus IgH peut être mis en jeu dans ces translocations dans 40 à 60% des cas. Ces anomalies liées à Myc engendrent une forme plus agressive et proliférante de la maladie.

3) Les mutations de RAS ou de FGFR3

Les mutations de N-ras ou de K-ras concernent environ 30 à 40% des cas de MM au diagnostic et cette fréquence varie très peu au cours de la maladie. N-Ras et K-Ras, qui sont des oncogènes, induisent une transformation maligne (33). La fréquence de ces maladies étant de 5% dans les cellules de MGUS, les mutations de RAS pourraient contribuer à la transition MGUS à MM. Les mutations activatrices de RAS entraînent les mêmes effets que la surexpression de FGFR3, induite par la t(4 ;14), c'est-à-dire une activation constitutive de la voie MAP-Kinase (34) .

4) L'activation de la voie NF- κ B

Il a été décrit que l'activation de la voie NF- κ B joue un rôle important dans l'oncogenèse du MM. Une activation constitutive de cette voie a été identifiée dans 20% des MMCs et 50% des HMCLs. La principale mutation touche le gène TRAF3 chez 13% des patients. Des mutations de TRAF2, cIAP1/2 et CYLD ont aussi été identifiées. Il existe également des translocations chromosomiques conduisant à une activation de cette voie telles que NIK, CD40, LTBR, TACI, NFKB1 et NFKB2 (35; 36).

5) La voie du rétinoblastome (RB) : p16, p18

En plus des cyclines D, d'autres acteurs de la voie RB sont également dérégulés (37). Rappelons que la protéine Rb bloque la transition G1/S du cycle cellulaire et que la phosphorylation de Rb lève cette inhibition. L'inhibition de la protéine Rb peut être entraînée soit par la surexpression des cyclines D (mécanismes majoritaires dans le MM), soit par l'inactivation de protéines inhibitrices (p16, p15, p18) des complexes cyclines D/CDK (kinases dépendantes des cyclines) ou soit par délétion ou mutation du gène du Rb. Dans le MM, la délétion du gène du Rb n'est pas fréquente (moins de 10% MM et HMCLs) et aucune mutation n'a été identifiée (38). Les gènes p16 et plus rarement p15 sont retrouvés méthylés dans 30% des MMC et HMCLs alors que p18 est inactivé par délétion bi-allélique dans 10% des MMC et 30% des HMCLs.

6) L'inactivation de la p53 ou del17

La p53, gène de suppresseur de tumeur, bloque l'entrée du cycle cellulaire. Les mutations de la p53 sont relativement rares dans les MM au diagnostic (5%) mais cette fréquence semble augmenter avec la progression tumorale et est retrouvée dans 30% des PCL et 65% des HMCLs (39). Il en est de même pour les délétions de p53 qui se produisent dans 10% des MM et environ 40% des PCL et HMCLs. Une autre délétion, la del17, touche également la voie de la p53 soit par une inactivation épigénétique de p53 ou soit par une augmentation de l'expression de MDM2 (protéine destructrice de p53). La del 17 est une des

anomalies cytogénétiques les plus importantes associée à un facteur de mauvais pronostic (40).

7) Le gain du chromosome 1q21

Un gain du chromosome 1q21 est retrouvé dans 30 à 40% des cellules de MM (41). Ce gain, qui est principalement associé avec les translocations t(4;14) ou t(14;16), entraîne un fort pouvoir de prolifération. La surexpression de CKS1B, cible du gain 1q21, serait l'origine de cette augmentation de prolifération (42).

8) La mutation de PTEN

PTEN est un gène de suppresseur de tumeur impliqué dans la voie PI3K/AKT. Une mutation inhibitrice de PTEN, qui se produit dans 6% des MMC, 20% des PCL et HMCLs, bloque la croissance des cellules (43).

Contrairement à la translocation de l'IgH qui se produit majoritairement dans les MM de type NHRD, le second événement (perte 17p ou mutation p53, mutations de RAS, et anomalies de MYC) se produit avec une prévalence similaire entre les MM HRD et NHRD.

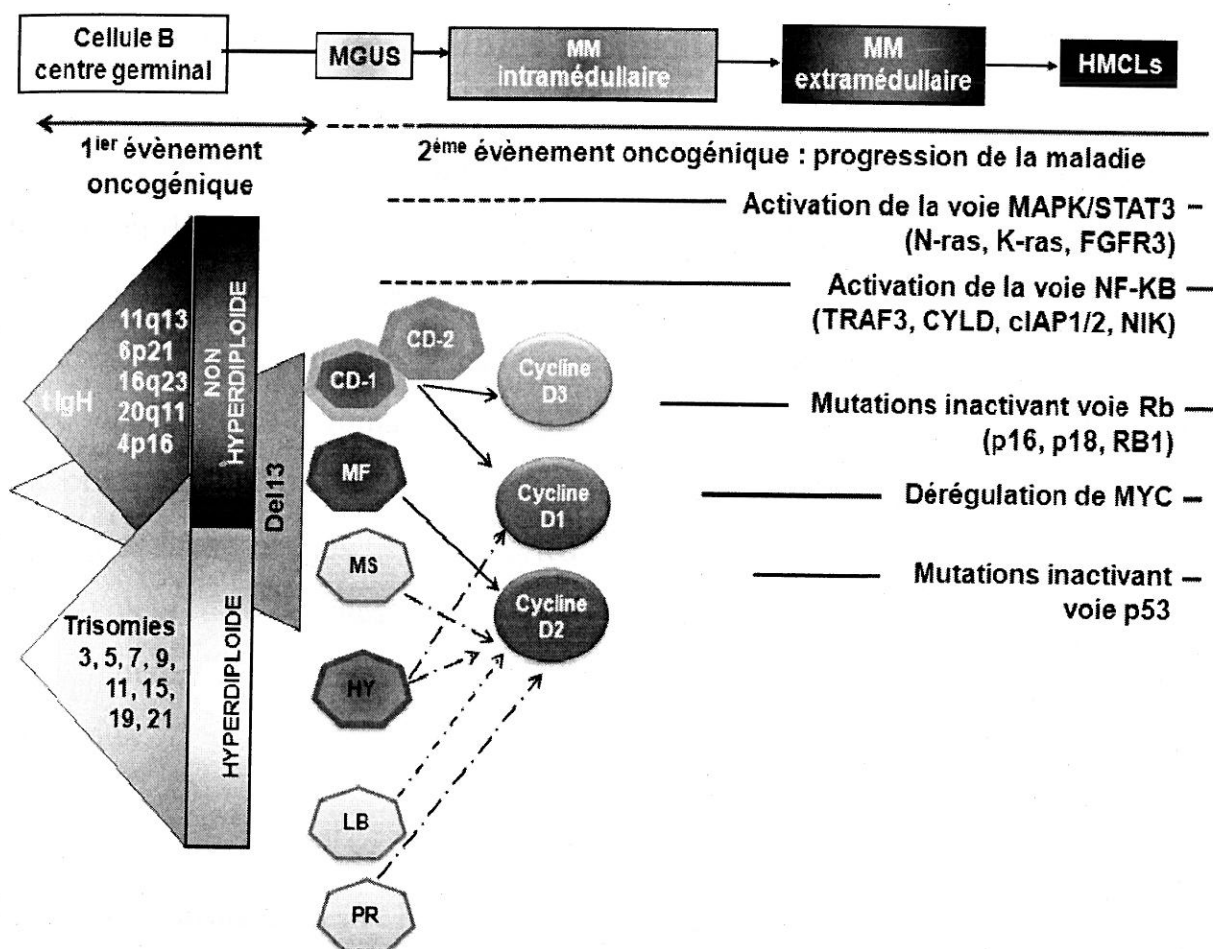


Figure 2 : L'oncogénèse moléculaire du MM. Les évènements oncogéniques du MM sont représentés en fonction des stades de la maladie et de la classification moléculaire (44). Le premier évènement oncogénique, précoce dans la pathologie, est commun au MGUS et MM. Il comprend 2 catégories : les translocations de l'IgH (t IgH) ou les trisomies. La délétion du chromosome 13 (del13) peut se produire dans les 2 groupes. Le second évènement (translocations secondaires IgH et c-myc, mutation RAS et p53...), présent majoritairement dans les MM, a la même prévalence dans les 2 groupes du premier évènement. La classification moléculaire divise 7 groupes de MM en fonction des anomalies caryotypiques survenues à l'issue du premier évènement oncogénique. Ces groupes convergent dans leur conséquence : la dérégulation des gènes des cyclines D qui sont les « initiateurs » de l'oncogénèse du MM.

VI-3. Interaction des cellules tumorales avec leur environnement

Les plasmocytes tumoraux, comme les plasmocytes normaux, se localisent dans la moelle osseuse où ils entretiennent une communication étroite avec les cellules de l'environnement médullaire qui est essentielle pour la progression de la maladie. Dans la moelle osseuse, ils coexistent et interagissent avec des cellules stromales, les protéines de la matrice extracellulaire, les ostéoblastes, les ostéoclastes, les cellules endothéliales, les monocytes, les polynucléaires et les lymphocytes. Ces interactions vont permettre le recrutement des cellules myélomateuses au sein de la moelle et créer un environnement optimal pour la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux.

A- Chimiokines et localisation médullaire des plasmocytes tumoraux

La différenciation lymphocytaire B est un processus dynamique durant lequel le lymphocyte B exprimant une Ig de forte affinité va quitter le centre germinatif des organes lymphoïdes secondaires pour migrer vers la moelle osseuse qui est le site principal des plasmocytes matures. Le récepteur CXCR4 et son ligand SDF-1 jouent un rôle majeur dans la localisation médullaire des plasmocytes. CXCR4 est exprimé par les plasmocytes normaux et tumoraux (45; 46) (figure 3).

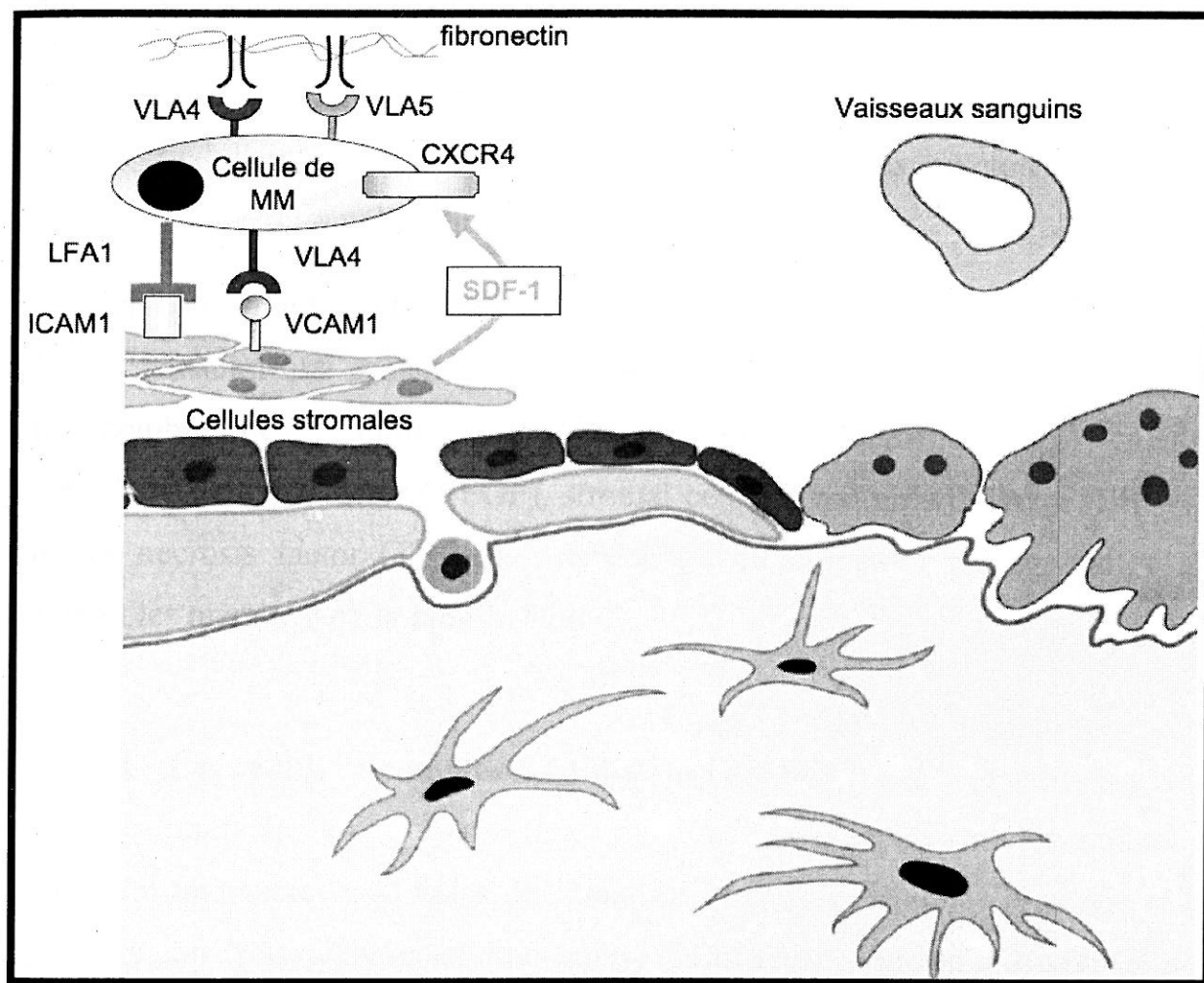


Figure 3 : Molécules d'adhésion et chimiokines dans le MM.

B- Environnement médullaire et myélome multiple

L'environnement médullaire est composé de différentes populations cellulaires comprenant les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les lymphocytes B et T, les macrophages, les cellules NK, les érythrocytes, les cellules stromales médullaires (BMSC), les cellules endothéliales, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles, les ostéoclastes et les ostéoblastes. Ces contacts cellulaires (CAM-DR) et les facteurs de croissance présents dans le milieu médullaire entraînent une résistance des cellules myélomateuses aux thérapies conventionnelles du MM.

La liste grandissante des facteurs de croissance myélomateux comprend l'IL-6, l'insulin-like growth factor (IGF-1), l'hepatocyte growth factor (HGF), les membres de la famille EGF (epidermal growth factor), l'IL-1 β , vascular endothelial growth factor (VEGF), stromal cell-derived growth factor (SDF-1), tumor necrosis factor (TNF- α), macrophage inflammatory protein (MIP-1a), Wnt et les membres de la famille Notch.

C- Les cellules stromales médullaires (BMSC)

Les interactions entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales induisent une cascade de voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération : phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt ; I kappa B kinase (IKK)/ nuclear factor kappa-B (NF- κ B) ; Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase (ERK) ; and Janus kinase (JAK) 2/signal transducers and activators of transcription (STAT). Ceci conduit à une induction de l'expression des cyclines D, des protéines antiapoptotiques de la famille Bcl-2 et de l'activité de la télomérase (47; 48). Ces événements cellulaires sont médiés par les interactions

directes des cellules de MM avec les BMSC (49) ou indirectement par les facteurs de croissances sécrétés par les BMSC et/ou les cellules de MM.

Beaucoup de ces facteurs de croissances sont responsables d'effets pléiotrophiques en stimulant l'ostéoclastogénèse (IL-6, IL-1, VEGF, SDF-1 α et MIP-1 α) ou en modulant l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules de MM et les BMSCs (TNF- α) (50). Les interactions entre les cellules de MM et les BMSCs supportent la croissance, la survie et la migration des cellules de MM et contribuent également à la progression de la maladie et à la résistance des cellules de MM aux traitements conventionnels (figure4).

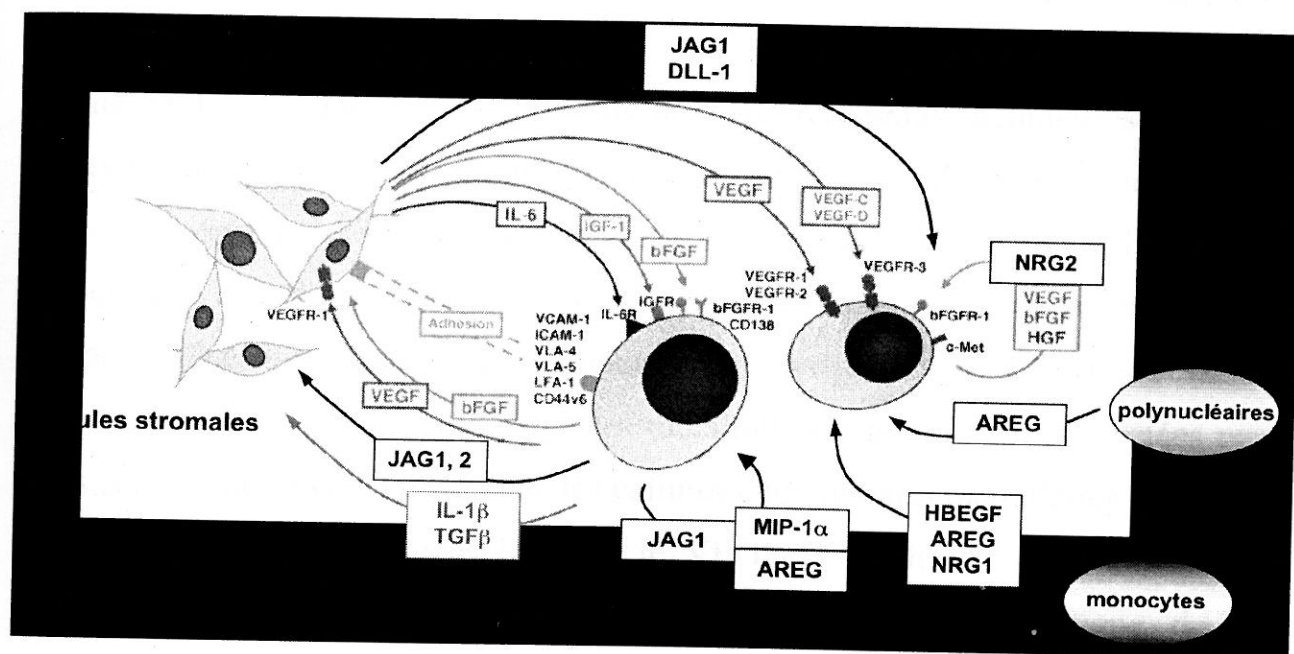


Figure 4 : Facteurs de croissance myélomateux.

D- Cellules endothéliales médullaires

L'angiogénèse supporte la croissance des cellules tumorales en délivrant l'oxygène et les nutriments. Le rôle de l'angiogénèse dans la croissance, la progression et la dissémination métastatique des tumeurs solides est bien établi. De plus, la progression de certains cancers hématologiques, incluant les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies lymphoblastiques, les leucémies lymphocytaires chroniques, les leucémies myéloïdes et le MM est aussi corrélé avec le degré d'angiogénèse. Il a été démontré que l'angiogénèse médullaire est un marqueur de la progression du MM et est corrélée avec l'activité de la maladie. L'augmentation de la densité des microvaisseaux médullaires chez les patients atteints de MM est un facteur de mauvais pronostic et la densité en microvaisseaux médullaires au diagnostic est un facteur pronostique important pour la survie des patients traités par chimiothérapie intensive et autogreffe. L'angiogénèse médullaire est supportée en partie par le VEGF, le basic fibroblast growth factor (bFGF) et les métalloprotéinases (MMP) sécrétées par les cellules de MM (51). De plus, les cellules endothéliales médullaires sécrètent des facteurs de croissances incluant le VEGF et bFGF. Ce rôle majeur de l'angiogénèse dans le MM a conduit à l'utilisation thérapeutique de la thalidomide, connue pour ses propriétés anti-angiogéniques (52). La thalidomide inhibe la sécrétion du VEGF, bFGF et d'HGF ainsi que la prolifération des cellules endothéliales et la formation de capillaires sanguins (53; 54). Des études ont démontré que la diminution de la densité des microvaisseaux médullaires se produit uniquement chez les patients répondeurs à la thalidomide (55), suggérant que l'angiogénèse médullaire est une cible thérapeutique du MM.

E- Les ostéoclastes

La lyse osseuse est un des signes cliniques majeur du MM, avec des lésions osseuses présentes chez 70 à 80% des patients. L'os est un tissu en perpétuel renouvellement. Les plasmocytes tumoraux sont, dans les travées osseuses, en contact étroit avec l'os. Les cellules de MM vont entraîner des lésions osseuses en bouleversant l'équilibre entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. En effet, les cellules de MM stimulent la différenciation, l'activité et/ou le recrutement des ostéoclastes et inhibent la différenciation ou l'activité des ostéoblastes.

L'interaction du récepteur activateur de NF- κ B (RANK) à la surface des ostéoclastes avec le RANK ligand (RANKL) exprimé par les ostéoblastes et les BMSC, ainsi que MIP-1 α sécrété par les cellules myélomateuses, jouent des rôles importants dans la destruction osseuse du MM (56). A l'opposé, les BMSC produisent l'ostéoprotégérine (OPG), qui prévient l'activation excessive des ostéoclastes en servant de récepteur compétiteur pour RANKL. Le blocage de la fixation de RANKL à RANK soit par la forme soluble de RANK, soit par l'OPG inhibe la maturation des ostéoclastes et la destruction de l'os chez un modèle murin du MM (57). Par contre, l'interaction de VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule -1) exprimé à la surface des BMSC avec l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimé par les cellules de MM diminue la sécrétion d'OPG et induit l'expression de RANKL, provoquant ainsi l'ostéolyse (58). Les cellules de MM sont aussi capables de séquestrer l'OPG en l'internalisant et le dégradant dans les compartiments lysosomaux. Ce mécanisme passe par une interaction avec les chaînes héparane sulfate du protéoglycane syndecan-1 (59). Indépendamment de RANKL, MIP-1 α est un puissant inducteur de la différenciation ostéoclastique

(60). Les taux de MIP-1 α chez les patients atteints de MM sont élevés et corrélés avec les lésions osseuses. De plus, un antisens de MIP-1 α induit une diminution des lésions osseuses dans un modèle murin du MM (61). Plus récemment, d'autres facteurs capables de stimuler l'activité des ostéoclastes dans le MM ont été décrits, comme l'IL-3 (62) ou SDF-1 (63). Par ailleurs, une équipe a montré que le gène codant pour Gas6, le ligand du récepteur tyro-3, est surexprimé par les cellules de MM (64). Tyro-3 est exprimé par les ostéoclastes matures et est connu pour être impliqué dans leur activation (65).

De façon importante, les ostéoclastes sont également capables de supporter efficacement la croissance des cellules de MM *in vitro* (66; 67). Les ostéoclastes sécrètent des facteurs de croissances myélomateux incluant l'IL-6. Une publication a suggérée le rôle de la chondroïtine synthase-1 (CHSY-1) dans l'activité des octéoclastes (68). CHSY-1 se retrouve en quantité importante dans les surnageants de co-culture cellules de MM/ostéoclastes. L'inhibition de l'expression de CHSY-1 par ARN interférence entraîne une diminution des taux de CHSY-1 dans le milieu de co-culture et une induction de l'apoptose des cellules de MM. CHYS-1 possède un domaine Fringe, connu pour inhiber l'activité du récepteur Notch. Ce dernier pourrait donc jouer un rôle important dans la communication des cellules de MM avec les ostéoclastes (figure 5).

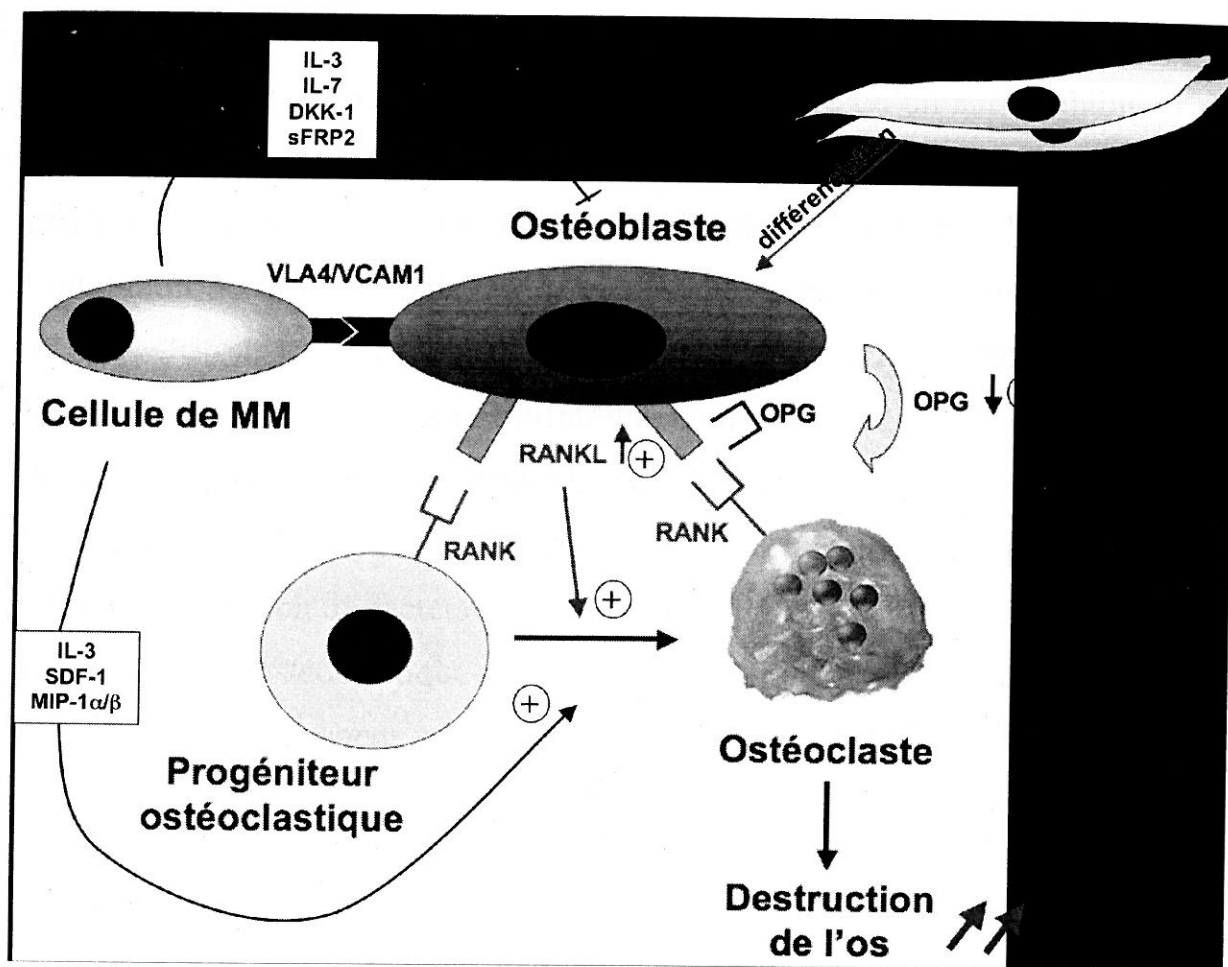


Figure 5 : Résorption osseuse dans le MM.

F- Les ostéoblastes

Des études histologiques ont montré que les ostéoblastes sont moins nombreux et moins actifs chez les patients avec des lésions osseuses importantes. Une équipe a démontré que les cellules de MM produisent DKK-1 et qu'une forte expression de DKK-1 est corrélée à la présence de lésions osseuses (69). DKK-1 inhibe la voie Wnt et inhibe la différenciation des BMSCs en ostéoblastes. Cependant, une autre étude démontre qu'un autre inhibiteur de la voie Wnt : sFRP2, est produit par les cellules de MM et bloque la différenciation ostéoblastique. Dans cette étude, les auteurs n'observent pas d'inhibition de la différenciation ostéoblastique avec la protéine recombinante DKK-1 (70). L'IL-3 jouant un rôle activateur pour les ostéoclastes, serait également capable de bloquer la différenciation ostéoblastique (71). De plus, un blocage de la différenciation ostéoblastique a été observé dans des co-cultures de cellules de MM avec des BMSCs. Cet effet serait médié par l'IL-7 qui entraîne l'inhibition du facteur de transcription RUNX2/CBFA1 critique pour la différenciation ostéoblastique (72). Un autre inhibiteur de la voie Wnt : Frzb/sFRP3 est fortement exprimé par les cellules de MM (73) et pourrait ainsi jouer un rôle dans la lyse osseuse.

VI-4. Rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans le MM

L'interaction entre les cellules myélomateuses et l'environnement médullaire constitue une sorte de « niche osseuse » favorable à la survie des plasmocytes. Cette interaction favorise la production de cytokines par les cellules tumorales

elles-mêmes et par les cellules de l'environnement. Ces facteurs, présents à de fortes concentrations dans la MO, vont permettre la progression du clone tumoral.

A- L'interleukine-6 (IL-6)

L'IL-6 a un rôle majeur dans la survie et la prolifération des plasmocytes tumoraux. Ce facteur de croissance est produit majoritairement par les BMSCs et peu par les cellules de MM (74). Sa sécrétion est régulée dans les cellules de MM par une activation de CD40 (75) et dans les cellules stromales soit par des cytokines (TNF- α , VEGF, FGF-2 et IL-1 β) (76), soit par l'adhésion avec les MMCs. L'interaction des MMCs avec les BMSCs induit une activation de NF- κ B, qui active elle-même la transcription du gène codant pour l'IL-6 puis la sécrétion de cette cytokine. A l'inverse, une inhibition de cette voie entraîne une régulation négative de la sécrétion d'IL-6 (77). La production des facteurs de croissance engendrée par l'interaction MMCs/BMSCs crée des boucles de stimulation réciproque entre BMSCs et MMCs. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le TNF- α entraînent la sécrétion d'IL-6 par les BMSCs et l'IL-6 produite va induire la production de VEGF et de TNF- α par les MMCs (78; 79).

L'IL-6 a un rôle capital dans le MM car elle permet la croissance in vitro de plasmocytes tumoraux en phase extra-médullaire et l'obtention de lignées de MM 7. Ces cellules de MM sont dépendantes de l'IL-6. Une déprivation en IL-6 ou l'ajout d'un anticorps (Ac) anti-IL-6 bloque leur prolifération et entraîne leur apoptose (80; 81). L'administration d'un Ac anti-IL-6 a des effets anti-tumoraux chez des patients atteints de MM mais ne permet pas de bloquer à long terme

l'IL-6 produite en grande quantité (82). De plus, le taux sérique d'IL-6 et de son récepteur soluble est plus élevé chez les patients atteints de MM et de PCL en comparaison avec les patients mesurés chez les patients atteints de MGUS ou chez les sujets normaux (83). Cette augmentation, corrélée à l'évolution de la maladie, est un facteur de mauvais pronostic (84). De ce fait, la protéine C-réactive (CRP), produite en réponse à l'IL-6 par le foie, est utilisée comme facteur pronostic du MM (85).

B- L'insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

Les taux sériques d'IGF-1 sont augmentés au cours du MM, et cette augmentation semble associée à un mauvais pronostic. L'IGF-1 est un facteur de survie et de prolifération des plasmocytes in vitro, et agit comme l'IL-6 selon un mode paracrine. L'IGF-1 est synthétisé par les cellules stromales, et cette synthèse est accrue localement en réponse à une dégradation de la matrice extracellulaire.

C- Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Le VEGF est connu comme un agent angiogénique chez les tumeurs solides et hématologiques (86). Dans le MM, le VEGF est produit à la fois par les cellules de MM et les BMSC (87; 88) et est responsable, du moins en partie, de l'augmentation de l'angiogénèse dans la MO de patients atteints de MM. Cependant, un lien direct entre le taux de VEGF et le pronostic des patients atteints de MM n'est pas formellement établi.

Des études montrent que certaines lignées de MM et cellules tumorales de patients expriment le récepteur du VEGF (Flt-1). Dans ce cas, le VEGF induit la phosphorylation de Flt-1, l'activation de ERK et la prolifération des cellules de

MM (87; 88) qui peut être neutralisé par un anticorps anti-VEGF ou des inhibiteurs du récepteur au VEGF PTK787 (89) et GW654652 (90). Le VEGF induit la migration des cellules de MM et de façon plus efficace chez les patients avec une PCL que chez les patients avec un MM médullaire. Cette migration induite par le VEGF est associée à l'activation de la PI3K-dépendent protein kinase C- α (PKC- α) (88) et est neutralisée par un anticorps anti-VEGF. Le VEGF induit aussi la phosphorylation Src-dépendante de la cavéoline-1 qui est requise pour la phosphorylation de p130Cas et la migration des cellules de MM. L'inhibiteur du protéasome (Bortézomib) inhibe la phosphorylation de la cavéoline-1 induite par le VEGF, diminue de façon marquée l'expression de la cavéoline-1 et inhibe la migration des cellules de MM (91).

Une étude a démontré que le VEGF induit l'expression de Mcl-1 dans les lignées de MM et cellules primaires de patients. Cette induction de Mcl-1 est inhibée par un inhibiteur pan-VEGF (GW654652). Ceci est associé à une diminution de la prolifération et une induction de l'apoptose (92). L'effet direct du VEGF sur les cellules de MM couplé à l'induction de cytokines telle que l'IL-6 et de l'angiogénèse dans la moelle osseuse met en évidence un intérêt de l'inhibition du VEGF dans le traitement du MM. L'approche ayant montré le plus de succès pour cibler le VEGF est l'utilisation d'un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (bevacizumab) qui a été approuvé par l'agence du médicament américaine pour le traitement du cancer colorectal métastatique (93). L'inhibiteur tyrosine kinase du récepteur au VEGF, GW654652, s'est montré également actif dans des études précliniques du MM (89; 90).

D- Interféron alpha (IFN- α)

L'effet de l'IFN- α dans le MM est controversé. Ceci est dû à des expériences in vitro qui ont montré que l'IFN- α pouvait avoir un effet inhibiteur ou stimulateur de la croissance des cellules tumorales selon les échantillons. Des études ont montré que l'IFN- α est un facteur de croissance pour les cellules de MM (94), essentiellement en induisant une surexpression de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 (95). Les effets opposés de l'IFN- α observés dans le myélome pourraient être dus à sa capacité à induire l'expression de l'inhibiteur P19 dans certaines lignées de MM, induisant ainsi l'apoptose (96). L'utilisation de l'IFN- α comme traitement de MM a conduit soit à des effets anti-tumoraux ou soit à des développements de PCL chez les patients (97; 98).

E- Tumor necrosis factor -alpha (TNF- α)

Le TNF- α est un facteur de croissance du MM (99). Il est produit par les BMSCs et par les MMCs. Le taux de TNF- α , augmenté au cours de la maladie, est un facteur de mauvais pronostic (100). Comme l'IL-6, le TNF- α active la voie JAK/STAT3 (99). Ce facteur peut induire l'apoptose des cellules via une activation de la caspase 8 par FAS mais aussi la survie via l'activation de NF- κ B et la régulation des protéines antiapoptotiques (Bcl-xL, XIAP, IAP) (101). Le TNF- α sécrété par les MMCs stimule fortement la sécrétion paracrine d'IL-6 en se fixant directement sur une région située sur le promoteur du gène codant pour cette cytokine, induisant la transcription de ce gène puis la sécrétion de L'IL-6 par les cellules stromales (102).

De plus, la production de VEGF par les MMCs augmente l'expression des protéines d'adhésion (LFA-1, ICAM-1, VCAM-1 et VLA-4) sur les MMCs et BMSC par un mécanisme dépendant de NF- κ B (102). Ceci renforce la liaison des MMCs aux BMSCs avec également un phénomène de CAM-DR (103).

F- L'hépatocyte growth factor (HGF)

Le taux sérique d'HGF est très fortement augmenté chez certains patients atteints de MM par rapport aux sujets normaux. Ce taux augmente avec l'évolution de la maladie : les taux d'HGF étant plus élevés dans les myélomes de stades III que dans les myélomes de stades I et II (104).

L'HGF est produit par les plasmocytes tumoraux qui expriment aussi son récepteur c-Met, suggérant l'existence de boucles autocrines fonctionnelles HGF/c-met (105). Une étude a montré sur une lignée de MM que l'HGF est un facteur de croissance qui agit via son récepteur c-Met et le protéoglycane syndecan-1 (106). HGF est activé dans le milieu extracellulaire par HGFA (hepatocyte growth factor activator), une protéase produite par les cellules de myélome (107).

Une publication récente décrit une synergie entre l'HGF et l'IL-6 dans la prolifération et la migration des cellules de MM (108). Une étude sur un inhibiteur de c-Met utilisé sur un modèle murin montre une inhibition de la croissance des tumeurs ainsi qu'une réduction de l'angiogenèse (109).

G- Les membres de la famille epidermal growth factor (EGF)

Grâce à une analyse de comparaison d'expression de gènes codant pour des molécules intracellulaires entre des MMCs et des lignées lymphoblastoïdes autologues, l'HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) a été retrouvé surexprimé dans les HMCLs (110). Une équipe ont ainsi pu identifier l'HB-EGF et d'autres membres de la famille EGF tels que l'amphireguline (AREG) et la neuréguline-1 (NRG-1) comme facteurs de croissance du MM (111; 112). Ces 3 facteurs sont produits par les cellules de l'environnement. Les MMCs et les plasmocytes normaux produisent également l'AREG et le NRG-1 à des concentrations plus élevées que les cellules B ou plasmablastiques. Les cellules de MM expriment les récepteurs des membres de la famille EGF : ErbB1, ErbB2, ErbB3 ou ErbB4. Par ces études, l'HB-EGF en présence d'une concentration faible en IL-6, favorise la croissance des cellules en activant la voie PI3K (111). L'AREG a une fonction double : il stimule la croissance des cellules stromales en favorisant leur sécrétion en IL-6 et il agit comme un facteur autocrine des MMCs (113). Il est également montré que la NRG 1 est un facteur de croissance des cellules de MM. Ces 3 facteurs ont une propriété commune : un domaine de liaison à l'héparine qui permet de se fixer à syndecan-1. Ce protéoglycane spécifique des cellules plasmocytaires est essentiel à l'activation des membres de la famille ErbB car des inhibiteurs de la fixation à syndecan-1 (héparine, héparitinase) abolissent les effets de prolifération de l'HB-EGF, de l'AREG et de la NRG1. Ces données sont confirmées avec un inhibiteur spécifique d'ErbB qui entraîne une apoptose des MMC cultivées in vitro dans leur environnement.

H- SDF-1 α

SDF-1 α aussi nommé CXCL12 est le ligand du récepteur de chimiokines CXCR4 qui médie la migration des cellules souches hématopoïétiques (114). CXCR4 est exprimé par les lignées de MM et les cellules primaires de MM (115). Les cellules de MM et les BMSCs produisent SDF-1 α et les taux circulant de SDF-1 α sont plus élevés chez les patients atteints de MM que chez les sujets sains (63; 115).

Une étude rapporte que SDF-1 α active les voies de signalisation MAPK, PI3K/Akt et NF- κ B dans le MM, induit une modeste prolifération des cellules tumorales, induit leur migration et les protège de l'apoptose induite par la dexaméthasone. SDF-1 α induit la sécrétion d'IL-6 et de VEGF par les BMSCs (115). Une étude a montré que le taux circulant de SDF-1 α est corrélé à l'angiogenèse et à la présence de lésions osseuses chez les patients atteints de MM, ceci confirme que SDF-1 α joue un rôle dans le recrutement et l'activation des précurseurs des ostéoclastes (63). De façon intéressante, un inhibiteur de CXCR4, AMD3100, ont montré un rôle majeur de SDF-1 α /CXCR4 dans la migration et le « homing » des MMCs. L'AMD3100 bloque la migration des MMCs in vitro mais également in vivo en augmentant la mobilisation des MMCs dans la circulation sanguine et donc pourrait palier à la résistance aux drogues des MMCs (116; 117).

I- Notch

Des études ont montré que la voie jagged/notch joue un rôle important dans la biologie du MM. Les récepteurs Notch-1 et 2 sont exprimés par les

cellules de MM et les ligands de Notch, JAG1 et JAG2, par les cellules de MM et les cellules stromales.

L'activation de la voie Notch par JAG1 dans les cellules de MM engendre la croissance des MM. L'interaction des MMCs avec les BMSCs active la voie Notch dans les MMCs, ce qui confère aux MMCs une protection contre l'apoptose induite par les chimiothérapies via une régulation positive de la p21 (118; 119). Une autre étude a montré que les MMCs et les HMCLs surexpriment JAG2 qui interagit avec Notch présent sur les cellules stromales et cette activation induit une sécrétion d'IL-6, d'IGF-1 et de VEGF par les BMSCs (120). La surexpression de JAG2 a été expliquée par une acétylation aberrante du promoteur de JAG2 dans les MMCs et les HMCLs due à une diminution de l'expression du corépresseur de HDAC, SMRT (silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors). Une restauration de l'expression de SMRT crée une diminution de l'expression de JAG2 et une apoptose des cellules de MM (121). Une inhibition de Notch induit l'apoptose des MMCs et les cellules stromales ne protègent plus les cellules de MM de l'apoptose induite par les chimiothérapies (122).

Une publication récente montre que la signalisation Notch est aussi impliquée dans l'activation des ostéoclastes médiée par une interaction directe avec des lignées de myélome. Cette activation par les cellules de MM est bloquée par un inhibiteur de Notch (123) (figure 6).

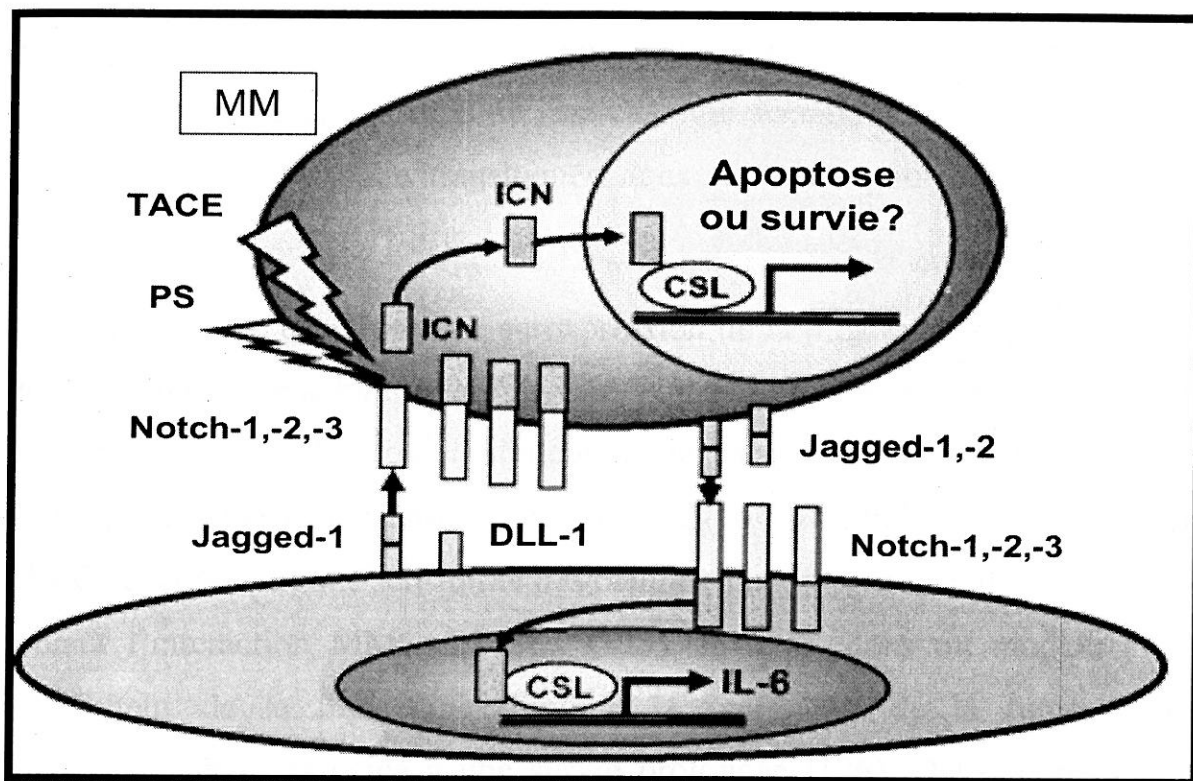


Figure 6 : Voie de signalisation Notch dans le MM. Notch-1, -2 et -3 sont exprimés par les cellules de MM et les BMSCs. L'interaction des cellules de MM avec les BMSCs qui expriment les ligands Jagged-1 et Delta-like (DLL)-1, active la voie de signalisation Notch dans les cellules de MM. Les ligands Jagged-1 et Jagged-2 exprimés par les cellules de MM activent la voie Notch dans les BMSCs induisant la sécrétion d'IL-6, de VEGF et d'IGF-1 dans les BMSCs.

J- Les Wnt (wingless integration site)

Les Wnt sont une famille de glycoprotéines sécrétées comprenant 19 membres qui se fixent aux récepteurs frizzled. L'activation des Wnt entraîne une inhibition de l'activité GSK-3 β et un blocage de la phosphorylation et de la dégradation par le protéasome de la β -caténine accumulée dans le cytoplasme. La β -caténine est ensuite transloquée dans le noyau pour activer ses gènes cibles.

Derksen et al. décrivent une surexpression de la β -caténine dans les cellules de MM due à une activation de la voie Wnt qui entraîne une prolifération des cellules de MM (124). Deux inhibiteurs de la β -caténine (SDX-308 et PKF115-584) qui bloquent sa translocation dans le noyau entraînent l'apoptose des MMCs et confèrent une sensibilité des cellules aux drogues *in vitro* et *ex vivo* en ciblant l'interaction MMCs/BMSCs (125). *In vivo*, dans un modèle murin, l'inhibiteur de la β -caténine diminue la croissance de la tumeur, cette observation étant associée à une survie prolongée (126). Deux autres études, offrent un point de vue contradictoire. L'activation de la Wnt possède 2 effets *in vivo*. Il favorise la croissance des cellules de MM dans les niches endostéales. A l'inverse, au niveau de l'os, la signalisation médiée par Wnt3a entraîne une inhibition des lésions osseuses ainsi qu'une diminution du volume de la tumeur (127; 128) (figure 7).

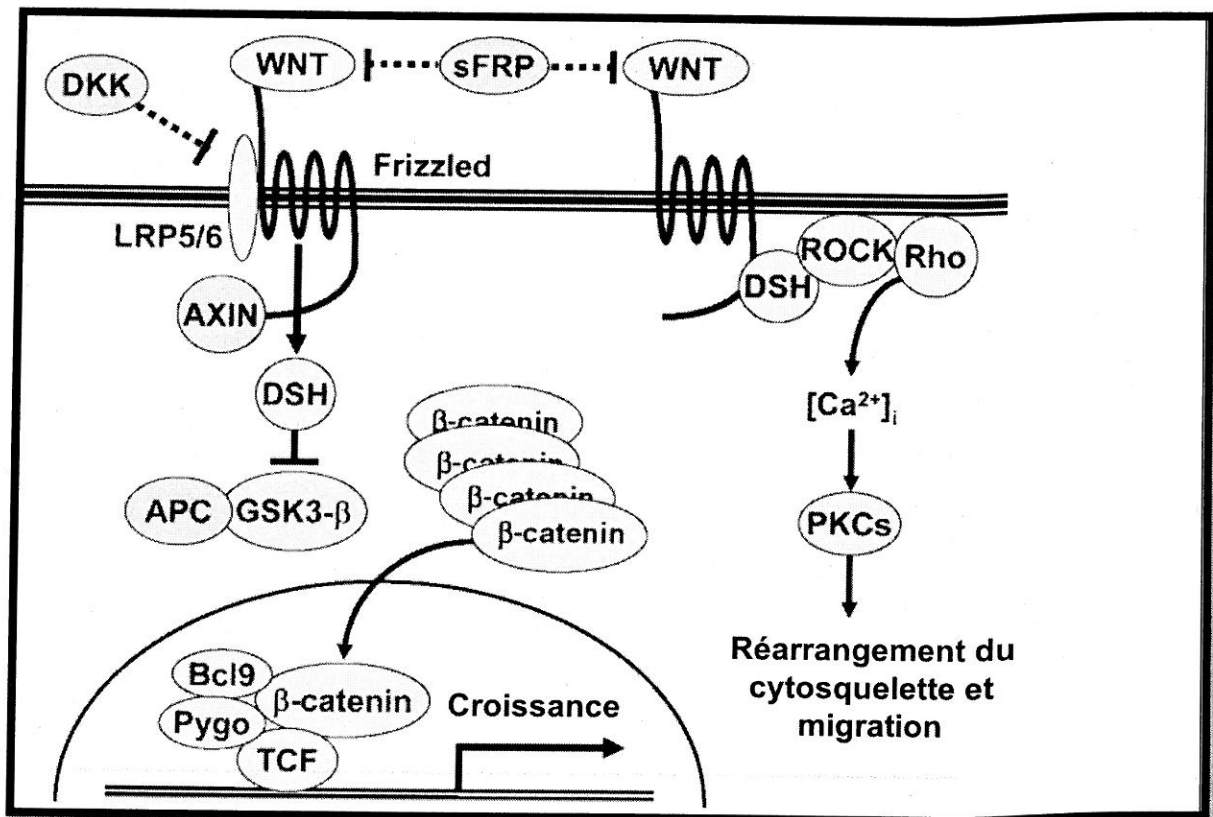


Figure 7 : Voie de signalisation Wnt dans le MM.

K- Le fibroblast growth factor-2 (FGF-2)

Le FGF-2 est un facteur angiogénique au cours du MM. Les cellules de MM sont la source principale de FGF-2 dans l'environnement et les récepteurs FGFR1 à FGFR4 sont présents dans les BMSCs de patients atteints de MM ou de sujets normaux (129). La stimulation des BMSCs par le FGF-2 entraîne une sécrétion d'IL-6 et la stimulation des MMCs par l'IL-6 provoque une sécrétion de FGF-2 (79). Ces boucles de stimulation réciproque entre BMSCs et MMC suggèrent un rôle de FGF-2 dans la néovascularisation mais aussi dans la croissance des cellules tumorales dans la MO (79).

Dans le MM, la surexpression de FGFR3 induite par la translocation t(4 ;14) implique un rôle de FGFR3 dans la progression de la maladie et est associée à la notion de mauvais pronostic (34; 130). Des inhibiteurs ou des anticorps pour cibler FGFR3 ont été développés. Plusieurs études ont montré qu'une inhibition de FGFR3 entraîne une diminution de la prolifération des MMC in vitro et in vivo (modèle murin), principalement sur des cellules présentant une translocation t(4 ;14) (131; 132).

L- Le transforming growth factor β (TGF- β)

Le TGF- β est sécrété par les MMCs et entraîne la production d'IL-6 par les BMSCs. Il augmente aussi la croissance des MMCs médiée par l'IL-6. Un inhibiteur de TGF- β , SD-208, n'inhibe pas seulement la transcription et la sécrétion d'IL-6 et de VEGF par les BMSCs mais également l'adhésion des MMCs aux BMSCs. De plus, le SD-208 diminue la croissance de la tumeur

médiée par l'adhésion MMCs/BMSCs, ce qui suggère que le TGF- β a un rôle dans la croissance, la survie, la résistance aux drogues et la migration des MMCs dans l'environnement médullaire (133).

M- L'interleukine-15 et -21 (IL-15 et IL-21)

L'IL-15 et l'IL-21 ont été décrites comme étant des facteurs de survie et de prolifération des MMCs.

Le taux sérique de l'IL-15 est plus élevé chez les patients atteints de MM que chez les sujets sains, ce taux augmente lors de la progression de la maladie (I-II vs III) (134). Le récepteur de l'IL-15 (IL-15R) est présent sur les cellules de MM et la cytokine est sécrétée soit par les cellules elles-mêmes, soit par les cellules de l'environnement.

L'activation de l'IL-15R par l'IL-15 produite de manière paracrine ou autocrine protège les MMC de l'apoptose et induit leur prolifération. Un Ac anti-IL-15 engendre l'apoptose spontanée des cellules de MM de façon similaire à l'effet observé lors de l'utilisation d'un Ac anti-IL-6. Ceci suggère que la boucle autocrine de l'IL-15 peut se substituer à celle de l'IL-6 (135; 136).

L'IL-21 induit la prolifération des lignées de myélome. L'IL-21 agit en synergie avec le TNF- α qui augmente l'expression de son récepteur (IL-21R) à la surface des cellules (137). Une publication récente montre que l'effet de l'IL-21 passerait par une boucle autocrine d'IGF-1 (138).

IV-5. Phénotype des cellules de MM

Comme les plasmocytes normaux, les cellules myélomateuses expriment fortement l'antigène CD38 (CD38+). Certains clones de plasmocytes sont aussi CD10+, CD34+, CD19+, CD20+ et CD24+ (139).

La plupart des MM sont aussi syndécan-1+ (CD138+) et CD56+, à la différence des plasmocytes normaux pour le CD56. Les taux sériques de syndécan-1 sont augmentés dans le sérum des patients porteurs de MM et corrélés à un mauvais pronostic. Ces taux élevés de syndécan-1 soluble dans le sérum contribueraient directement à la croissance et à la dissémination des cellules myélomateuses (140).

IV-6. Conséquences physiopathologiques

Les principales conséquences physiopathologiques engendrées par le processus tumoral sont les suivantes (141):

❖ Radiologie

- *Lésions ostéolytiques
- *Ostéoporose diffuse (ostéopénie)

❖ Signes liés à la destruction osseuse

- *Hypercalcémie
- *Hypocalciurie
- *Fracture osseuse
- *Diminution de tailles (tassements vertébraux)

❖ **Atteintes extra-médullaires (Rares)**

*Envahissement des tissus mous, le plus souvent au niveau ORL, mais également hépatique, rénal ou d'autres tissus mous.

❖ **Hématologie périphérique**

- *Anémie
- *Anomalies de la coagulation
- *Leucopénie
- *Thrombopénie
- *Leucémie à plasmocytes
- *Lymphocytes B monoclonaux circulants

❖ **Protéinologie**

- *Hyperprotidémie
- *Hypervolémie
- *Immunoglobulines monoclonales (IgG, IgD, IgA, IgM, IgE ou chaînes légères)
- *Hyponatrémie
- *Élévation de la β 2-microglobuline sérique
- *Hypoalbuminémie
- *Augmentation des taux sériques d'IL-6 et de CRP

❖ **Anomalies Rénales**

- *Protéinurie
- *Dysfonctionnement tubulaire avec acidose

*Hyperurémie (dysfonctionnement rénal)

*Amylose et dysfonctionnement rénal

V. ETUDE CLINIQUE

V-1. Circonstances de découverte

Elles sont très variables :

- Examen biologique de routine pratiqué à titre systématique ou en raison d'une altération de l'état général (découverte d'une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), d'une anomalie de l'hémogramme, d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protides) ;
- Syndrome anémique ;
- Syndrome douloureux osseux ;
- Complications (infection, insuffisance rénale, fracture pathologique, compression médullaire, manifestation viscérale d'une amylose...).

Cette multiplicité des circonstances du diagnostic explique qu'en dehors du médecin généraliste plusieurs types de spécialistes sont concernés par cette hémopathie (hématologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie...) (142).

V-2. Manifestations cliniques

A. Atteinte osseuse

Les douleurs osseuses sont la manifestation révélatrice la plus fréquente au cours du MM, et concernent environ 70 % des patients au diagnostic. Elles sont localisées principalement au rachis et aux côtes, évocatrices quand elles sont diffuses. Les lésions lytiques du crâne sont fréquentes mais rarement symptomatiques (figure 8).

Les douleurs sont le plus souvent d'apparition brutale. Elles sont aggravées par les mouvements ou le port de charges. Elles surviennent rarement la nuit, en dehors des changements de position, et peuvent être calmées par le repos, trompeuses car d'allure banale. Elles sont parfois d'intensité rapidement croissante, permanentes, avec des paroxysmes à la moindre mobilisation.

Les fractures sont fréquentes au cours de l'évolution, spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes. Elles surviennent sur les os longs (humérus, fémur), les côtes, le sternum et surtout le rachis. Les tassements vertébraux entraînent une diminution de taille, et éventuellement une déformation en cyphose dorsale (figure 9). Ils sont parfois responsables de compression médullaire et/ou radiculaire (ce qui est d'emblée évocateur d'un tassement malin). Des tuméfactions osseuses sont parfois palpables sur les clavicules, le gril costal, le crâne, les os iliaques, les omoplates.

L'hyper résorption osseuse peut se compliquer d'une hypercalcémie, observée chez environ 10 % des patients au diagnostic. L'hypercalcémie doit être évoquée en cas de troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées et

vomissements, diarrhée), neurologiques (troubles du comportement, convulsions), voire d'une asthénie, d'un syndrome polyuropolydipsique, d'une déshydratation, ou de troubles du rythme cardiaque.

La lésion radiologique typique du MM est ostéolytique. Il s'agit de lacunes ou de géodes osseuses de taille variable, rondes ou ovalaires, homogènes, sans structure interne visible. Elles sont le plus souvent multiples. Ces lésions sont dites « à l'emporte-pièce » car elles sont bien limitées et ne s'accompagnent pas de réaction périostée ou d'ostéocondensation périphérique. L'atteinte de l'os cortical peut se compliquer de fractures. L'atteinte osseuse peut toucher tous les os, mais les os les plus régulièrement atteints sont le crâne, les côtes, les os longs et le rachis. Les localisations aux mains et aux pieds sont très exceptionnelles. Des ostéolyses segmentaires peuvent s'observer : disparition d'une partie d'une côte, d'un pédicule vertébral (aspect de vertèbre « borgne »). Des lacunes avec soufflure et amincissement d'un os long ou plat s'observent rarement.

Une déminéralisation osseuse diffuse, radiologiquement indistinguishable de l'ostéoporose, s'associe fréquemment aux lésions ostéolytiques. Cette « myélomatose décalcifiante diffuse » constitue dans 5 à 10 % des cas la seule anomalie radiologique observable (143).

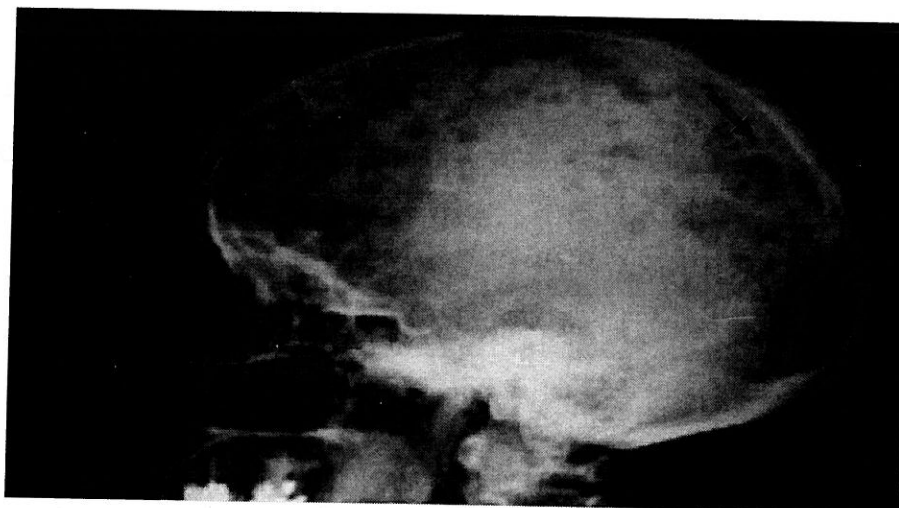


Figure 8: lésions ostéolytiques multiples du crâne dans un myélome multiple

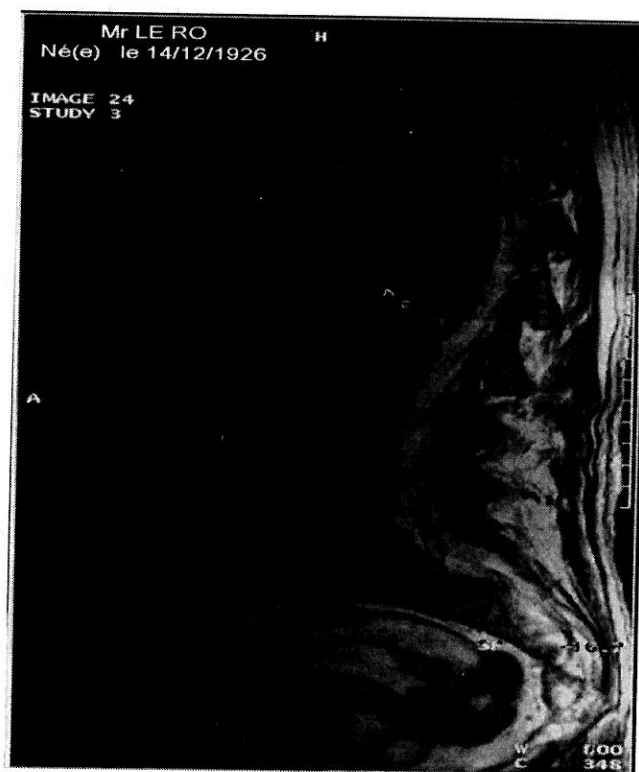


Figure 9: Rachis lombaire en IRM (tassement vertébral)

B. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome. Au diagnostic, l'insuffisance rénale est présente chez 20 à 56 % des patients, la protéinurie chez 88 % des patients (144; 145). L'insuffisance rénale aggrave le pronostic du myélome, sauf lorsqu'elle est réversible. Un diagnostic précis de l'atteinte rénale est nécessaire pour adapter le traitement, surtout en cas d'IRA.

1) Insuffisance rénale aiguë

a) Rein myélomateux aigu

Le rein myélomateux est la principale cause d'IRA au cours du myélome. Chez le sujet normal, les chaînes légères libres d'immunoglobulines sont filtrées par le glomérule et réabsorbées par les cellules tubulaires proximales. La protéinurie de Bence-Jones est liée en partie au dépassement des capacités de réabsorption tubulaire des chaînes légères d'immunoglobulines filtrées en abondance. La protéine de Tamm-Horsfall, produite dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, va alors précipiter avec les chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le tubule distal (146). Le rein myélomateux est donc le résultat d'une obstruction tubulaire par des cylindres composés de chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines et de protéine de Tamm-Horsfall. À ce phénomène d'obstruction, s'associe une réaction inflammatoire interstitielle pouvant conduire à la fibrose du parenchyme rénal et à l'IRC.

b) L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

L'IRA fonctionnelle est fréquente au cours du myélome souvent en rapport avec une hypercalcémie. Elle doit être prévenue par des boissons abondantes, un régime normosodé sauf contre-indication et l'utilisation prudente des diurétiques. Elle pouvait être un facteur favorisant le rein myélomateux aigu (147).

2) Insuffisance rénale chronique

Il existe une IRC chez 20 à 50 % des patients au diagnostic de myélome (145). La première cause d'IRC au cours du myélome est le rein myélomateux chronique. Il s'agit d'une fibrose de l'interstitium parfois associée à un infiltrat inflammatoire, conséquence de la présence de chaînes légères d'immunoglobuline en grande quantité dans les tubules. Les tubules peuvent, en effet, se rompre et entraîner une néphrite tubulo-interstitielle réactionnelle. La fonction rénale est corrélée au degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire plus qu'à l'importance des cylindres tubulaires. Cette IRC ne s'accompagne habituellement pas d'hypertension artérielle ni de syndrome glomérulaire ou d'autre anomalie urinaire. L'échographie met en évidence des reins de taille souvent normale. La progression vers le stade terminal de l'IRC dépend de l'évolutivité du myélome.

L'amylose AL, la maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales et les autres atteintes glomérulaires ainsi que la tubulopathie proximale peuvent conduire à l'IRC chez les patients myélomateux. Enfin, le diabète ou les lésions

vasculaires sont des facteurs d'aggravation de l'atteinte rénale chez les patients âgés atteints de myélome.

3) Protéinurie glomérulaire et syndrome néphrotique

L'atteinte glomérulaire du myélome se manifeste par une protéinurie composée principalement d'albumine. Un syndrome néphrotique s'observe chez 15 à 25 % des patients atteints de myélome. L'atteinte glomérulaire est liée soit à des dépôts organisés de type fibrillaire ou microtubulaire, soit à des dépôts granuleux (tableau 3). Ces dépôts, composés de fragments d'immunoglobulines ou d'immunoglobulines entières se forment dans la matrice extracellulaire, au niveau du mésangium principalement et parfois dans l'interstitium rénal.

Tableau 3 : Les différents dépôts glomérulaires d'immunoglobulines au cours des gammopathies monoclonales.

Dépôts organisés d'immunoglobulines	Fibrilles	Amylose (AL, AH) Glomérulonéphrite fibrillaire non amyloïde (rouge Congo négative)
	Microtubules	Cryoglobulines Glomérulonéphrite immunotactoïde
	Aspect granuleux	Maladie des chaînes légères (Randall, LCDD) Maladie des chaînes lourdes (HCDD) Maladie des chaînes légères et lourdes (LHCDD)

a) Amylose AL

L'amylose AL est particulièrement fréquente en cas de myélome à chaînes légères. Il s'agit d'une chaîne légère lambda dans deux tiers des cas. Plus rarement, il s'agit d'une amylose à chaînes lourdes d'immunoglobulines (amylose AH).

Les dépôts sont organisés en feuillets β -plissés. Ils se localisent initialement dans le mésangium, le long de la membrane basale glomérulaire et des vaisseaux. En microscopie électronique, les dépôts sont organisés en fibrilles amyloïdes de 8 à 10 nm de diamètre disposées de façon aléatoire (148).

b) Les glomérulopathies à dépôts non organisés d'immunoglobulines

Ces glomérulopathies désignées par les anglo-saxons sous le terme « monoclonal immunoglobulin deposition disease » sont retrouvées chez environ 20 % des patients atteints de myélome biopsiés (145). Elles sont caractérisées par la présence de dépôts glomérulaires non organisés (granuleux) de chaînes légères et/ou de chaînes lourdes d'immunoglobulines (149) :

- la maladie des chaînes légères (maladie de Randall) ou light chain deposition disease (LCDD) représente 70 % des cas ;
- la maladie des chaînes lourdes ou heavy chain deposition disease (HCDD) représente 20 % des cas ;
- la maladie des chaînes légères et lourdes ou light and heavy chain deposition disease (LHCDD) représente 10 % des cas.

c) Autres glomérulopathies au cours du myélome

La cryoglobulinémie de type I est une cause rare de glomérulopathie au cours du myélome (< 1 % des patients biopsiés) (145). L'immunoglobuline monoclonale forme un cryoprécipité dans les lumières des capillaires glomérulaires (on parle de « thrombi ») qui peut conduire à une glomérulonéphrite membranoproliférative.

La glomérulopathie immunotactoïde est une atteinte très rare, liée le plus souvent à une gammapathie monoclonale IgG (150). Elle se manifeste par une IRC progressant rapidement, une protéinurie glomérulaire parfois néphrotique et une hématurie microscopique.

Des cas de vascularites rénales avec glomérulonéphrites extracapillaires ont également été rapportés au cours du myélome (151).

4) Protéinurie tubulaire et syndrome de Fanconi

L'atteinte tubulaire du myélome, en plus du tubule distal (rein myélomateux) peut également concerner le tubule proximal.

Les chaînes légères libres d'immunoglobulines filtrées en excès au cours des gammapathies monoclonales peuvent avoir une toxicité tubulaire proximale. Les propriétés intrinsèques des chaînes légères les rendent résistantes à la protéolyse par la cathepsine B, ce qui explique leur accumulation dans les lysozymes et le réticulum endoplasmique des cellules tubulaires proximales (152). La protéinurie tubulaire est composée de protéines de faible poids moléculaire comme la β 2-microglobuline, l' α 1-microglobuline et la retinol-binding protein

en plus des chaînes légères kappa ou lambda. Cette tubulopathie proximale pourrait être détectée précocement par le dosage de l' α 1-microglobuline urinaire (153).

La tubulopathie proximale favorise le rein myélomateux. En effet, les chaînes légères libres d'immunoglobulines étant moins réabsorbées par le tube proximal, le débit des chaînes légères augmente dans le néphron distal avec risque de précipitation.

La tubulopathie proximale se manifeste par un syndrome de Fanconi plus ou moins complet. Le tableau associe de façon variable : acidose tubulaire proximale, hypokaliémie d'origine rénale, diabète phosphaté, glycosurie orthoglycémique, amino-acidurie et hypo-uricémie. Le syndrome de Fanconi peut conduire à une ostéomalacie causée par l'hypophosphorémie et exacerbée par l'hyperparathyroïdie secondaire et l'acidose métabolique d'origine rénale.

La tubulopathie proximale peut rester indolente. Elle peut se compliquer d'une IRA par rein myélomateux aigu ou d'une IRC par fibrose interstitielle rénale (154).

5) Hypercalcémie

L'hypercalcémie est présente au moment du diagnostic du myélome chez environ 20 % des patients. Elle est due à une augmentation de la résorption osseuse liée à l'hypersécrétion locale par le clone plasmocytaire de cytokines pro-inflammatoires entraînant une ostéolyse (145).

L'hypercalcémie favorise l'insuffisance rénale par différents mécanismes : déshydratation extracellulaire, vasoconstriction rénale, dépôts intratubulaires ou

interstitiels de calcium. La concentration élevée en calcium dans le fluide tubulaire favorise également la précipitation des chaînes légères (rein myélomateux).

C. Infections

Les infections peuvent être un mode de révélation du MM, qui n'est pas une hémopathie fébrile. Les infections sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie polyclonale. Les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* restent la complication infectieuse la plus classique au cours du MM. Cependant, des infections par d'autres bactéries comme les staphylocoques, *Hemophilus influenza*, ou les bactéries à Gram négatif (particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*) sont fréquemment observées (155).

Le risque d'infection opportuniste augmente avec les traitements intensifs.

D. Atteinte médullaire

Les manifestations hématologiques sont fréquentes. L'anomalie la plus constante est une anémie normochrome, normocytaire, voire macrocytaire et arégénérative, due à l'envahissement médullaire. Cette anémie peut être aggravée par l'insuffisance rénale et le déficit de synthèse d'érythropoïétine. Un autre mécanisme est possible : les cellules myélomateuses exprimant Fas-L pourraient induire une apoptose des progéniteurs érythroïdes exprimant Fas (156).

La mise en évidence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin est très évocatrice de dysglobulinémie, mais ne présage pas de son caractère monoclonal ou polyclonal. Ces rouleaux, liés à l'augmentation de la vitesse de sédimentation, peuvent être à l'origine d'un aspect macrocytaire artefactuel.

L'importante hémodilution parfois observée, secondaire à la dysglobulinémie, peut dans certains MM être responsable d'une fausse anémie.

La leuconeutropénie et la thrombopénie sont rares au diagnostic, mais pas aux phases tardives de la maladie.

Une activité autoanticorps de l'immunoglobuline monoclonale dirigée contre les antigènes rhésus à la surface des globules rouges et responsable d'anémie hémolytique auto-immune a été décrite en association au MM, mais est exceptionnelle. Quelques cas d'érythroblastopénie ont été décrits, de physiopathologie mal définie.

Une discrète plasmocytose circulante peut exister dans 5 % des cas. En revanche, une plasmocytose massive est rare, et survient principalement dans deux situations : au cours des leucémies à plasmocytes qui se définissent par un chiffre de plasmocytes circulants supérieur à $2\,500/\text{mm}^3$, et au cours des MM évolués en phase terminale. Les diathèses hémorragiques sont souvent aggravées par une thrombopénie. La protéine monoclonale peut se lier aux facteurs de la coagulation et/ou aux plaquettes, plus rarement avoir une activité immunologique dirigée contre un facteur de la coagulation (facteur VIII ou exceptionnellement facteur VII), ou contre une glycoprotéine de membrane plaquettaire (complexe GpIIbIIIa ou GpIb).

Le facteur X de la coagulation est une des sérine-protéases dépendantes de la vitamine K, qui joue un rôle important dans la coagulation en tant que première enzyme de la voie commune de formation du thrombus. L'amylose AL est une cause de déficit acquis en facteur X, par probable adsorption sur les fibrilles amyloïdes (157).

E. Atteinte neurologique

1) Compression médullaire ou radiculaire

Elle survient chez 10 % des patients. Ces syndromes de compression sont surtout le fait d'un envahissement de l'espace épidural par la prolifération plasmocytaire à partir d'une vertèbre ou d'une côte. Les compressions secondaires à un tassement vertébral sont plus rares ; les radiculalgies en sont le signe le plus précoce. Un déficit sensitif ou moteur, voire une paraplégie ne surviennent que beaucoup plus tardivement.

Dans certains MM agressifs peut être observée une méningite myélomateuse caractérisée par l'existence de plasmocytes dans le liquide céphalorachidien. Ce type d'atteinte est rare, s'associe à un myélome de forte masse tumorale, une cytologie plasmoblastique, d'autres manifestations extramédullaires, la présence de plasmocytes circulants, une monosomie 13 fréquente et un pronostic rapidement fatal (158).

2) Neuropathie amyloïde

Elle est secondaire au dépôt de la protéine amyloïde AL, et s'associe alors volontiers à une néphropathie, voire à une atteinte digestive et cardiaque. Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique sensitive, associée à des signes d'atteinte du système nerveux autonome. Une forme particulière de neuropathie périphérique s'intègre dans le syndrome de POEMS.

Ce syndrome concerne moins de 1 % des cas de MM. Il s'agit d'une polyneuropathie sensitivomotrice d'installation progressive qui a la particularité d'être associée à un myélome à chaîne légère d'isotype λ le plus souvent, à des lésions osseuses ostéocondensantes, à des troubles endocriniens (diabète, gynécomastie, hypertrichose), à un épaissement et une hyperpigmentation cutanés, à des oedèmes. Le rôle de la prolifération plasmocytaire paraît primordial, étant donné l'amélioration de l'ensemble des signes par le traitement antitumoral, et notamment par l'irradiation d'un plasmocytome solitaire.

3) Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité touche moins de 10 % des patients. Au cours du MM, il est essentiellement une complication des myélomes à immunoglobuline (Ig) A et IgG3. L'hyperviscosité peut entraîner une asthénie, des céphalées, des troubles visuels, des épistaxis ou hémorragies digestives, des troubles neurologiques ischémiques divers, et majorer une insuffisance rénale. Le traitement repose initialement sur la réalisation de plasmaphérèses, en association à la chimiothérapie.

4) Activité anticorps de l'immunoglobuline

Certaines manifestations inhabituelles du myélome sont liées à une activité autoanticorps de l'Ig monoclonale, comme la neuropathie périphérique par activité antimyéline, et surtout les signes cutanés, articulaires, et rénaux en rapport avec une cryoglobulinémie mixte (143).

VI. DIAGNOSTIC

VI-1. Critères diagnostiques

On distingue des critères majeurs et des critères mineurs (tableau 4). Ils reposent notamment sur :

- ✦ le degré d'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique,
- ✦ le taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire,
- ✦ la présence de lésions lytiques du squelette,
- ✦ et la diminution des immunoglobulines physiologiques: par exemple l'IgA et/ou l'IgM dans un myélome à IgG.

Le diagnostic de myélome multiple requiert, chez un patient symptomatique avec maladie progressive, un critère majeur et un critère mineur ou 3 critères mineurs, dont B1 et B2. (7)

Tableau 4 : Critères diagnostiques du myélome multiple.

A. Critères majeurs

1. Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse >30%
2. Plasmocytome en biopsie
3. Présence d'une immunoglobuline monoclonale:
 - Sérum: IgG >35 g/l
IgA >20 g/l
 - Urines: protéines de Bence-Jones (chaînes légères κ ou λ >1 g / 24 h)

B. Critères mineurs

1. Infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse comprise entre 10 et 30%
2. Présence d'une immunoglobuline monoclonale à un taux inférieur à A3
3. Lésions lytiques du squelette
4. Diminution des immunoglobulines (<50% des intervalles de référence):
 - IgG <6 g/l
 - IgA <1 g/l
 - IgM <0,5 g/l

VI-2. Démarche diagnostique

Lors de suspicion de myélome multiple, un certain nombre d'examens paracliniques sont indispensables pour confirmer et étayer le diagnostic.

A. Examens hématologiques

L'anémie est présente au diagnostic dans plus de la moitié des cas et constante au cours de l'évolution. L'étude cytologique des frottis sanguins peut révéler l'image classique d'hématies en rouleaux. La neutropénie et la thrombopénie sont rares au diagnostic mais fréquentes en cours d'évolution. Le myélogramme montre dans les cas typiques d'une infiltration plasmocytaire anormale quantitativement et/ou qualitativement. Quantitativement, la plasmocytose est significative si elle dépasse 30% des éléments nucléés. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, l'existence d'un taux élevé de promoblastes parfois binucléés et la présence de corps de Russel intracytoplasmiques traduisant la sécrétion d'Ig. Dans certains cas, la prolifération plasmocytaire n'est pas significative, principalement en raison du caractère initialement focal de la prolifération. Dans ces cas, il faut répéter la ponction en changeant de site ou plutôt réaliser une biopsie médullaire.

L'augmentation de la VS, toujours $>50\text{mm}$ et souvent $>100\text{mm}$ en l'absence de contexte inflammatoire et infectieux évident est très évocatrice. L'augmentation est liée à la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale mais la VS peut être normale en cas de sécrétion uniquement de chaînes légères ou de myélome non-excrétant (142).

B. Examens immunochimiques

La plupart des immunoglobulines monoclonales sont visualisées par l'électrophorèse des protéines sériques (EPS) ou l'immunofixation des protéines sériques (IFS) dont les limites minimales de détection sont estimées respectivement à 500mg/L et 100mg/L. L'IFS permet parfois d'identifier et de caractériser une immunoglobuline monoclonale non détectée par l'EPS, soit de concentration trop faible, soit masquée car migrant dans la zone des β -globulines, voire des α -globulines. Les chaînes légères libres (CLL) sériques dont la concentration est souvent plus faible sont difficilement mises en évidence par ces techniques.

Les CLL urinaires peuvent être identifiées par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) et immunofixation des protéines urinaires (IFU) dont le seuil de sensibilité est environ cinq fois plus bas que celui de l'IFS. Depuis 2001, le test Freelite™ (The Binding Site®, 38522 Saint-Egrève) permet le dosage des CLL dans le sérum. Sa sensibilité est estimée à 0,5mg/L. Les CLL kappa (normales 3,3–19,4mg/L) et lambda (5,7–26,3mg/L) sont quantifiées séparément. Le calcul du rapport kappa/lambda (RKL) (0,26–1,65) permet de faire la différence entre une production monoclonale des CLL et une augmentation polyclonale au cours de laquelle les concentrations des deux types de CLL sont augmentées mais le RKL reste dans les limites normales. Un RKL supérieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL kappa (7) monoclonale, alors qu'un RKL inférieur à la normale témoigne de la présence d'une CLL lambda monoclonale (159).

Enfin, l'ionogramme sanguin, la créatininémie et la calcémie sont indispensables pour apprécier les complications éventuelles d'un myélome. L'hypercalcémie (50% des cas) est le reflet de la résorption ostéoclastique. L'augmentation des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) et de l'ostéocalcine peut l'accompagner.

C. Imagerie

La recherche des signes radiologiques osseux justifie la réalisation de clichés complets du squelette ou comportant au moins le crâne face profil, le rachis face profil et le bassin. La scintigraphie osseuse est de peu d'intérêt en raison de l'absence habituelle de fixation. Les nouvelles techniques d'imagerie (tomodensitométrie et surtout résonance magnétique nucléaire) permettent un bilan plus précis des lésions et révèlent des images de petite taille non encore décelables sur les clichés standards. Ils sont indispensables en cas de suspicion de compression médullaire (142).

VII. Diagnostic différentiel

VII-1. MGUS ou gammapathie monoclonale de signification indéterminée

La découverte souvent fortuite d'une immunoglobuline monoclonale chez un patient asymptomatique et ne remplissant pas les critères du myélome multiple permet d'évoquer le diagnostic de gammapathie monoclonale de signification indéterminée. La plasmocytose médullaire est inférieure à 10%, le taux d'immunoglobuline monoclonale $< 3 \text{ g/l}$ pour l'IgG et $< 20 \text{ g/l}$ pour l'IgA. Un quart des patients, sur une période d'observation de 20 ans, évoluent en

myélome multiple, en amyloïdose primaire, en macroglobulinémie de Waldenström ou en une autre hémopathie maligne lymphoïde, d'où l'importance d'un suivi justifiant des bilans approfondis lors d'apparition de symptômes ou d'augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale avec fréquemment, en parallèle, une diminution des autres Ig. De telles situations impliquent un examen médullaire afin d'apprécier l'importance de la plasmocytose médullaire, ainsi qu'un bilan radiologique de squelette à la recherche de lésions lytiques.

VII-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 gammapathie monoclonale ne remplissant pas les critères du myélome (qui est donc une gammapathie monoclonale avec amyloïdose et non plus une vraie gammapathie monoclonale de signification indéterminée).

L'atteinte du cœur, de la langue, des gencives, des nerfs périphériques, des synoviales, des reins et du tube digestif sont responsables des principales manifestations cliniques. Le diagnostic d'amyloïdose peut être fait sur des prélèvements cytologiques (aspiration de tissu adipeux sous-cutané de la paroi abdominale), mais sa typisation comme amyloïdose AL requiert des biopsies tissulaires (sous-cutanées de la paroi abdominale, rectales, cardiaques, ostéo-médullaires) permettant une étude immunohistochimique.

L'amyloïdose associée au myélome multiple est irréversible, mais peut être stabilisée par la chimiothérapie.

VII-3. Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström

La présence d'une IgM monoclonale est évocatrice d'une macroglobulinémie de Waldenström. Cette affection se distingue du myélome multiple par une infiltration lymphoplasmocytaire localisée à la moelle osseuse, aux ganglions lymphatiques et à la rate. Les lésions osseuses sont exceptionnelles. Des taux élevés de macroglobuline (immunoglobuline monoclonale de type IgM) favorisent l'apparition d'un syndrome d'hyperviscosité avec des manifestations oculaires et neurologiques souvent sévères.

VII-4. Maladies des chaînes lourdes

Il s'agit d'hémopathies lymphoïdes malignes B rares dont le clone malin excrète exclusivement des chaînes lourdes isolées γ , μ ou α .

VII-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 (7).

VIII. PRONOSTIC

Le pronostic du myélome est déterminé à la fois par le nombre de cellules myélomateuses et par les caractéristiques intrinsèques à celles-ci. Celles-ci comprennent l'index de prolifération, le taux de production de protéine monoclonale, la production (ou non) de diverses cytokines ou molécules affectant le fonctionnement normal de différents tissus et/ou organes.

En 1975, la classification de Durie et Salmon a été proposée (tableau 5) (160). Cette classification relie les principaux paramètres cliniques à la masse tumorale (le nombre total de cellules tumorales dans l'organisme).

La classification de Durie et Salmon est toujours largement utilisée. De nombreux groupes ont proposé de nouveaux systèmes afin de classer plus simplement et plus efficacement les patients dans des groupes pronostiques.

En 2005, l'IMF a sponsorisé une étude internationale regroupant 10.750 patients traités dans 17 institutions ou groupes thérapeutiques internationaux (Europe, Amérique, Asie). A partir des données collectées par ce consortium, une évaluation de facteurs pronostics potentiels a pu être conduite à partir d'un panel de techniques statistiques (161). Les taux sériques de $\beta 2$ -microglobuline, d'albumine, de créatinine ainsi que le vieillissement apparaissaient comme des indices intéressants.

Tableau 5 : Classification de Durie et Salmon

Critères	Masse tumorale mesurée (cellules myélomateuses en milliards/m ²)*
Stade I Tous les critères suivants : Hb > 10 g/dL Calcémie normale Radios osseuses normales ou une seule lésion Taux de production de la protéine monoclonale faible : (IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, BJ < 4 g/24h)	0,6 x 10 ¹² / m ² *
Stade II Ni stade I, ni stade II	0,6 à 1,2 x 10 ¹² / m ² *
Stade III Un ou plusieurs des critères suivants : Hb < 8,5 g/dL Calcémie > 12 mg/dL Lésions osseuses étendues (échelle 3) Taux de production de la protéine monoclonale élevé (IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L, BJ > 12 g/24h)	> 1,2 x 10 ¹² / m ² *
Sous-Classification (A ou B) A : créatininémie < 20 mg/L B : créatininémie > 20 mg/L Exemples : Stade I A (masse tumorale faible avec fonctions rénales normales) Stade III B (masse tumorale élevée avec dysfonctionnement des fonctions rénales) *cellules myélomateuses dans l'organisme	

Une combinaison des taux sériques de $\beta 2$ -microglobuline et d'albumines semblait la plus prometteuse, et rentrait dans une classification à trois stades.

Ce nouvel ISS (International Staging System) fut validée (tableau 6) (162). L'ISS devint plus largement accepté après la démonstration de son efficacité sur des patients d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe par rapport au système Durie/Salmon. L'ISS est simple et basée sur des variables facilement manipulables (taux sériques de $\beta 2$ -microglobuline, d'albumine), et est très largement utilisé.

Tableau 6: International Staging System (ISS)

Stade	Critères
I	$\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5$ mg/dL et albumine sérique $\geq 3,5$ g/dL
II	Ni I ni III*
III	$\beta 2$ -microglobuline sérique $> 5,5$ mg/dL

*Deux possibilités pour le stade II :

- $\beta 2$ -microglobuline $< 3,5$ mg/dL, mais albumine sérique $< 3,5$ g/dL ou
- $\beta 2$ -microglobuline $3,5-5,5$ mg/dL sans tenir compte de l'albumine sérique

D'autres facteurs pronostiques plus sophistiqués sont actuellement en cours de développement, tel que les anomalies du chromosome 13 détectées par hybridation in situ en fluorescence (FISH) (163).

Deuxième
partie :
TRAITEMENT

INTRODUCTION

Pendant des décennies, le traitement du MM a fait appel aux agents alkylants (Melphalan, Cyclophosphamide), à la Doxorubicine et à la corticothérapie.

Le MM reste encore aujourd'hui une hémopathie incurable mais l'apparition d'agents innovants en a révolutionné la prise en charge. Leurs mécanismes d'action diffèrent des substances cytotoxiques habituelles : il s'agit d'une part des immunomodulateurs, Thalidomide qui a également une activité antiangiogénique importante et Lénalidomide de structure chimique proche mais plus puissant, d'autre part du Bortézomib, agent inhibiteur du protéasome, système enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines intracellulaires indispensables à la survie cellulaire.

Après avoir permis une amélioration de la survie après rechute (164), ces nouvelles drogues ont détrôné le traitement de première intention des sujets âgés (ou non éligibles pour une intensification) (165; 166) et font vaciller le traitement intensif des sujets jeunes.

I. Traitements de première ligne

Depuis 2003, l'International Myeloma Working Group recommande une simple surveillance pour les patients asymptomatiques et une attitude interventionniste uniquement pour les patients symptomatiques (tableau 7) (167). Le choix thérapeutique est adapté à l'âge, aux comorbidités et aux facteurs pronostiques : ISS (168) et facteurs cytogénétiques (169). La survie du MM étant corrélée au degré de réduction tumorale (170), l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (TBRP) dont les critères sont définis dans le tableau 8 (171)

Tableau 7 : Critères de classification du myélome multiple d'après l'International Myeloma Working Group (167).

MM asymptomatique (« indolent ») nécessitant une simple surveillance
Clinicobiologique
Protéine monoclonale ≥ 30 g/l et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Sans atteinte organique ou tissulaire liée à la maladie
MM symptomatique nécessitant l'instauration d'un traitement
Protéine monoclonale ≥ 30 g/l et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Avec atteinte suivante en rapport avec le MM
Lésions osseuses lytiques et/ou Fractures-tassements vertébrales
Hypercalcémie $> 2,75$ mmol/l
Anémie < 10 g/dl
Insuffisance rénale avec créatininémie > 173 μ mol/l
Infections récurrentes (> 2 épisodes/12 mois)
Amylose, hyperviscosité plasmatique

Tableau 8 : Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group (171).

Type de réponse	Critères de réponse
Réponse complète stricte	RC avec rapport des CLL normal Et immunohistochimie ou immunofluorescence médullaires normales
Réponse complète (RC)	Immunofixation sérique et urinaire négatives avec plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous
Très bonne réponse partielle (TRBP)	Immunofixation positive avec électrophorèse négative ou réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire $< 0,10$ g/24 h
Réponse partielle (RP)	Réduction $\geq 50\%$ du composant monoclonal sérique et $\geq 90\%$ du composant monoclonal urinaire ou $< 0,20$ g/24 h
Maladie stable (MS)	Ni RC stricte, ni RC, ni TBRP, ni RP

I-1. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles pour une intensification)

A. Un passé récent

1) Association MELPHALAN-PREDNISONE

Cette association a été proposée par Raymond Alexanian en 1969, et est longtemps restée la chimiothérapie de référence du MM. Elle permet d'obtenir une réponse chez 50 % des malades environ, mais les rémissions complètes sont rares, de 0 à 6 %.

L'Endoxan peut être substitué au melphalan, avec des résultats similaires. Étant probablement moins toxique pour les cellules souches médullaires, l'Endoxan devrait être préféré au melphalan chez les patients candidats à un traitement intensif. Il présente cependant plus d'effets indésirables immédiats tels que les nausées (172).

2) Polychimiothérapies conventionnelles

Les diverses polychimiothérapies conventionnelles avaient apporté une amélioration des taux de réponses sans avantage de survie.

Des associations de plusieurs médicaments cytotoxiques ont été testées depuis le milieu des années 1970. Ces schémas reposent le plus souvent sur l'adjonction au melphalan (M) de diverses drogues : cyclophosphamide (C), BNCU (B), vincristine (V), Adriamycine (A). Les protocoles les plus utilisés sont les

associations de type MCP, VMCP, VBMCP ou l'alternance VMCP/VBAP. Ils n'ont pas une efficacité supérieure à l'association MP en termes de survie. Une méta-analyse regroupant l'ensemble des études comparant ces polychimiothérapies à l'association MP a montré qu'elles augmentent parfois le pourcentage de malades répondeurs, mais n'améliorent pas la survie par rapport au classique MP (173).

Il n'y a pas d'avantage prouvé à utiliser ces polychimiothérapies plutôt que le MP chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic.

3) Traitement de type VAD ou VAMP

L'association Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone ou Méthylprednisolone (VAD ou VAMP) permet d'obtenir une réduction plus rapide de la masse tumorale et un taux élevé de réponse chez des malades non préalablement traités, alors la survie globale ne semble pas prolongée par le protocole VAD. Le protocole VAD permet aussi d'obtenir une bonne réponse chez des malades réfractaires et des malades en rechute après une première ligne de traitement, si la rechute survient plus d'une année après l'arrêt.

Ce protocole a peu de toxicité hématologique et est donc privilégié dans la perspective d'un recueil de cellules souches en première ligne de traitement avant la réalisation d'une intensification thérapeutique. Il est utilisé en première intention en cas d'insuffisance rénale. Ses complications essentielles sont infectieuses, liées à la corticothérapie à forte dose avec risque accru d'infections à *Pneumocystis carinii*. La vincristine est actuellement le plus souvent délaissée, dans ce protocole, du fait de son activité antitumorale probablement mineure et

de sa toxicité neurologique fréquente, pouvant gêner l'utilisation ultérieure du thalidomide.

Seul un traitement semi-intensif avec autogreffe avait laissé espérer un gain de SG avant 70 ans (174). Avant l'arrivée des nouvelles molécules, la survie des sujets de plus de 65 ans atteints de MM stagnait désespérément (175).

B. Stratégies thérapeutiques actuelles

1) Melphalan-prednisone-thalidomide (MPT).

Fin 2007, les résultats concordants de trois études indépendantes comparant MPT à MP ont bouleversé la prise en charge du MM : MPT est devenu le nouveau traitement de référence des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles à la greffe) (176; 177; 178).

Dans ces études, la toxicité de MPT s'est avérée plus importante que celle de MP (179). Mais les mesures préventives peuvent minorer la toxicité non hématologique : réduction des doses de thalidomide dès l'apparition de symptômes invalidants (asthénie, somnolence, constipation, et surtout neuropathies périphériques) (180), mesures antithrombotiques systématiques pendant les six premiers mois de traitement soit par aspirine (si faible risque thrombotique), soit par héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulants oraux (si risque thrombotique élevé) (180), recours d'emblée aux faibles doses (50 à 100 mg/j de thalidomide) chez les patients de plus de 75 ans (178; 180).

2) Bortézomib-melphalan-prednisone (VMP).

En septembre 2008, l'association Bortézomib-melphalan-prednisone (VMP) a obtenu une AMM de première intention pour les patients sans limite d'âge ne pouvant bénéficier d'un traitement intensif. Une étude comparative de VMP et MP en traitement initial chez les patients non éligibles pour une intensification, âgés plus de 65ans a montré la supériorité de VMP en termes de taux de réponse et de SG (181; 182). Les patients les plus âgés (>65 ans), insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60ml/mn) ou à cytogénétique défavorable (t[4 ; 14], t[14,16] ou del[17p]) ont également tiré bénéfice de l'association VMP (183) .

Le profil de toxicité a montré une plus forte proportion d'effets indésirables, notamment hématologiques (37 % de thrombopénie, 40 % de neutropénie) et neurologiques (17 % de neuropathies, en partie réversibles après adaptation des doses de bortézomib). Les accidents thromboemboliques ont été rares (1 %) (184). Une prophylaxie antivirale était souhaitable (13 % d'infections zostériennes) (181; 184).

Les sujets myélomateux non antérieurement traités, âgés d'au moins 65 ans ou non éligibles pour un traitement intensif peuvent donc bénéficier de deux nouveaux traitements de première intention :

- ✓ MPT per os a le mérite d'une grande simplicité,
- ✓ VMP est plus lourd du fait de la voie veineuse et des hospitalisations répétées.

C. Autres modalités thérapeutiques

D'autres stratégies thérapeutiques combinent nouvelles substances et agents alkylants. Dans une étude chez des patients de 57 à 77 ans (âge moyen 71 ans) l'association melphalan-prednisone-lénalidomide a montré une efficacité notable (48 % de RC + TBRP avec une SG à un an de 100 %) et une toxicité essentiellement hématologique (185). Un vaste essai comparant ce schéma (avec ou sans traitement de maintenance par lénalidomide) versus MP a été débuté. (186).

Les associations nouvelles molécules et dexaméthasone sont privilégiées :

- l'association thalidomide-dexaméthasone plus efficace mais plus toxique que la dexaméthasone seule (187) a été comparée à MP chez 274 patients âgés atteints de MM de novo (188). Les doses de dexaméthasone (40mg j1 à j4 toutes les quatre à six semaines et j15 à j18 un cycle sur deux) et de thalidomide (jusqu'à 400 mg/j) particulièrement fortes pour la population traitée (72 ans d'âge médian) ont entraîné, en dépit d'un taux de réponses supérieur, une SG plus courte (45 versus 58 mois) avec une mortalité précoce plus élevée. Ce schéma n'est donc pas recommandé.
- La dexaméthasone a également été combinée au lénalidomide dans un autre essai, avec une efficacité remarquable (56 % de RC + TBRC, 90 % de SG à deux ans) et une toxicité acceptable (peu de myélosuppression, pas de neuropathie, 3 % d'accidents thromboemboliques sous aspirine), la plupart des effets secondaires paraissant liés à la dexaméthasone (fatigue, faiblesse musculaire, anxiété) (189; 190). Pour vérifier si une moindre dose de dexaméthasone réduisait la toxicité sans trop affecter le

taux de réponses, l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a réalisé un essai randomisé de phase III (ECOG E4A03) évaluant lénalidomide-dexaméthasone à fortes doses versus faibles doses chez 445 patients (65 ans d'âge médian) (191). Les résultats préliminaires après 17 mois de suivi médian ont montré que les fortes doses avaient une toxicité supérieure (49 versus 32 % d'effets indésirables non hématologiques de grade 3/4, 25 versus 9 % d'accidents thrombo emboliques, 16 versus 6 % d'infections), une mortalité précoce plus importante en partie due à la toxicité, et une SG plus courte chez les patients âgés (≥ 65 ans : 83 versus 94 % de SG à un an) et plus jeunes (< 65 ans : 92 versus 97 %). Ces résultats ont conduit l'IFM à initier un vaste essai international comparant MPT bras de référence et lénalidomide-dexaméthasone à faibles doses chez des patients de plus de 65 ans porteurs d'un MM nouvellement diagnostiqué.

Enfin divers protocoles (au coût très élevé. . .) associant plusieurs agents innovants paraissent décevants : toxicité cardiaque trop importante de bortézomib-thalidomide-prednisone après 65 ans (192), absence de bénéfice supplémentaire de bortézomib-melphalan- thalidomide-prednisone (193) par rapport à des schémas « allégés » de VMP (injections moins fréquentes de bortézomib).

I-2. Traitement de première ligne des sujets jeunes (< 65 ans)

Grâce à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la chimiothérapie intensive est devenue, à la fin des années 1990, le traitement de référence des sujets jeunes atteints de MM (194). Les essais ayant comparé les chimiothérapies conventionnelle et intensive ont montré la supériorité de cette dernière en terme de taux de réponse, de SSP et, chez les sujets les plus jeunes (< 60 ans), de SG (194; 195). Une étude récente a confirmé l'amélioration du pronostic du MM des moins de 60 ans (196). La médiane de SG actuelle est d'environ cinq ans, les rechutes étant malheureusement inéluctables.

Le traitement intensif comporte classiquement trois étapes : une chimiothérapie d'induction afin de réduire la masse tumorale avant intensification et de recueillir les cellules souches hématopoïétiques nécessaires à la greffe, l'intensification proprement dite dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe, puis un traitement postgreffe encore controversé visant à renforcer et maintenir la réponse. Le recueil des cellules souches et le conditionnement de l'autogreffe sont actuellement bien codifiés.

Les drogues innovantes permettent d'optimiser les chimiothérapies d'induction et postgreffe.

A. Traitement d'induction

Classiquement le schéma Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone (VAD) constituait le traitement d'induction de référence : trois à quatre cycles permettaient d'obtenir avant greffe 50 à 60 % de réponses mais seulement 15 % de RC + VGPR (197).

L'introduction de nouveaux agents dès cette étape vise à améliorer les taux et la qualité des réponses obtenues avant et si possible après la greffe afin de prolonger la SG.

L'association thalidomide-dexaméthasone améliore des taux de réponses par comparaison à la dexaméthasone seule (187) et au VAD (198). Ce schéma d'induction est maintenant autorisé aux États-Unis en première ligne. Toutefois les taux de réponses semblent supérieurs avec la combinaison bortézomib-dexaméthasone : les résultats actualisés du protocole IFM 2005-01 la comparant au VAD montrent ainsi 82 % de réponses postinduction dont 39 % de RC + VGPR (197). Ces résultats ont conduit l'IFM à fortement recommander l'abandon du VAD au profit de cette nouvelle association en induction. Des taux de réponses similaires sont observés avec les protocoles lénalidomide-dexaméthasone à faibles doses (191) et bortézomib-adriamycine-dexaméthasone (199) en induction. Mais des réponses rapides et encore plus spectaculaires sont obtenues avec les associations bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (200) et bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (201) (95 % de réponses, 50 à 60 % de RC + TBRP). Certains de ces protocoles, tels que lénalidomide-dexaméthasone (versus VAD) et bortézomib-thalidomide-dexaméthasone (versus thalidomide-dexaméthasone) ont montré que le gain de réponses postinduction

(et donc prégreffe) se traduisait par un gain de réponses postgreffe avec un avantage de SSP (197; 201). L'impact sur la SG reste encore inconnu.

B. Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection intra veineuse de melphalan à hautes doses suivie de l'autogreffe (202). Cependant, les réponses obtenues après une intensification restent de durée limitée (24 à 30mois) (195).

Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification (203).

Les tentatives d'optimisation du conditionnement à la greffe associant le melphalan hautes doses et une irradiation hémicorporelle totale ou un autre antimétabolite ont le plus souvent majoré les toxicités (202).

L'association bortézomib et melphalan hautes doses, dans une étude récente menée par l'IFM s'est avérée bien tolérée et particulièrement efficace avec 70 % de RC + TBRP postgreffe, y compris dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction classique par VAD (204).

C. Traitement de consolidation/entretien

Ces traitements complémentaires ont pour but de renforcer et de maintenir la réponse postgreffe afin de retarder – et dans l'idéal d'éviter – la rechute.

Un traitement par faibles doses de thalidomide après greffe permet ainsi d'augmenter le taux de RC + TBRP (de 55 à 67 %), d'en prolonger la durée et

d'améliorer la SG (de 77 à 87 % à quatre ans) (205). Cette approche thérapeutique s'est même avérée supérieure à une double intensification dans une étude randomisée (206).

Le thalidomide est toutefois difficile à maintenir au long cours du fait de sa toxicité neurologique. Le bortézomib et surtout le lénalidomide dont l'utilisation prolongée rencontre moins de facteurs limitants sont en cours d'évaluation.

II. Traitement du myélome réfractaire ou en rechute

Les nouvelles drogues utilisées au cours du MM en phase avancée ont un impact pronostique important : si le traitement de la rechute inclus l'un de ces agents, la médiane de SG est prolongée de 16 mois (164).

II-1. Thalidomide

Le thalidomide peut être prescrit, pour les MM réfractaires et/ou en rechute après une ligne de traitement avec agent alkylant. Il est délivré uniquement en pharmacie hospitalière.

À fortes doses (200 à 800 mg/j), en monothérapie orale, le thalidomide donne environ 30 % de RP, résultats inespérés dans le cas de MM en rechute déjà traités à plusieurs reprises (207). Les réponses sont rapides (inférieures à deux mois), les effets secondaires nombreux (180) : tératogénicité, effets indésirables dose-dépendants tels que asthénie, somnolence, constipation et neuropathies périphériques axonales inconstamment réversibles après

diminution ou arrêt du traitement. En revanche, le thalidomide s'avère peu myélotoxique.

Malgré l'absence d'étude randomisée, l'association thalidomide-dexaméthasone est préférée à la monothérapie (180) : elle permet avec une plus faible dose de thalidomide (100 à 200 mg/j) de majorer le taux de réponses (de l'ordre de 50 %) et de diminuer la toxicité hormis l'incidence accrue des accidents thromboemboliques qui surviennent pendant les premiers mois et rendent impérative la prophylaxie antithrombotique (180). Il en est de même avec les associations thalidomide-chimiothérapies diverses (agents alkylants ou anthracyclines) (180): les taux de réponses atteignent 70 %, mais les accidents thrombotiques augmentent encore. Les infections sont également plus fréquentes.

II-2. Bortézomib

Le bortézomib peut être prescrit dès la première rechute par voie intraveineuse (208; 209). Les résultats d'une étude comparant l'administration sous-cutanée à l'administration intraveineuse ont montré que l'efficacité du Bortézomib administré par voie sous-cutanée est similaire à une administration intraveineuse chez les patients atteints de myélome multiple, alors que plusieurs améliorations concernant l'innocuité ont été observées(210,211).

Le principal effet indésirable est la neuropathie périphérique, le plus souvent régressive après adaptation des doses mais il faut également signaler des

thrombopénies souvent modérées, réversibles avant le cycle suivant, des troubles digestifs (nausées, diarrhées), une asthénie (208; 209).

Le bortézomib peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, même avancée (212). Il aurait l'avantage de pouvoir gommer l'impact pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13 et d'une β -2microglobuline haute (213).

II-3. Lénalidomide

Immunomodulateur proche du thalidomide, le lénalidomide est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour la prise en charge du MM après échec d'au moins un traitement antérieur (191).

Son profil de toxicité le différencie du thalidomide avec une myélotoxicité (neutropénies et thrombopénies), des accidents thromboemboliques nécessitant une prophylaxie, mais aucune neurotoxicité (215). Les doses de lénalidomide doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale.

Deux grandes études randomisées ont montré que l'association lénalidomide-dexaméthasone à fortes doses était nettement supérieure à la dexaméthasone seule en termes de taux de réponses, de délai de progression et de SG (215). Le bénéfice, moindre, concerne également les patients préalablement exposés au thalidomide (216). D'autres associations telles que lénalidomide- dexaméthasone- anthracyclines sont évaluées (217).

II-4. Association des nouvelles molécules

Des protocoles plus complexes combinant les nouvelles molécules entre elles (bortézomib-melphalan-prednisone-thalidomide (217), bortézomib-thalidomide-dexaméthasone et bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone) sont également testés pour améliorer encore le taux de RC, désormais possibles même chez des malades lourdement prétraités (208). Il n'existe en revanche aucune étude randomisée comparant ces associations.

III. Traitements symptomatiques adjuvants

À côté des innovations thérapeutiques antitumorales, le développement de traitements symptomatiques adjuvants reste important, ne serait-ce que pour préserver la qualité de vie des patients en corrigeant l'anémie, les infections, la douleur, les épisodes d'hypercalcémie... (218).

Les principaux symptômes et leur prise en charge sont les suivants :

-La douleur dont la prise en charge peut comprendre :

- des antalgiques, sachant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison du risque d'insuffisance rénale ;
- éventuellement, une radiothérapie sur les lésions osseuses parfois également indiquée en prévention d'un risque fracturaire ou compressif ;
- les bisphosphonates qui peuvent avoir un effet antalgique ;

- le traitement des complications fracturaires qui doit obéir aux règles de l'orthopédie classique car même pathologiques ces fractures peuvent consolider.

-En cas de fracture du rachis, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une évaluation neurologique et radiologique et une prise en charge multidisciplinaire. Pour les localisations autres que le rachis, une consultation en urgence auprès d'un chirurgien orthopédiste est nécessaire pour préciser le traitement, son degré d'urgence, et assurer une contention de la fracture dans un but antalgique et afin de prévenir les complications.

-L'apparition de signes de compression médullaire ou radiculaire représente une urgence et nécessite un traitement d'urgence en milieu spécialisé.

-Une hypercalcémie qui nécessite une hospitalisation d'urgence et un traitement par bisphosphonates. Trois molécules de bisphosphonates sont indiquées dans le myélome multiple : acide pamidronique (I.V), acide zoledronique (I.V.) et acide clodronique (per os). Leur utilisation et la conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale doivent être conformes au résumé des caractéristiques du produit (219).

L'utilisation de bisphosphonates peut induire les effets indésirables suivants :

- syndrome pseudo-grippal (pour les bisphosphonates I.V) ;
- ostéonécrose des maxillaires (bilan et mise en état buccodentaires recommandés) ;
- complications gastro-intestinales (pour les bisphosphonates *per os*) ;
- hypocalcémie : elle ne nécessite habituellement pas de supplémentation.

- Une anémie : transfusion de culots érythrocytaires (si symptomatique) et/ou indication des agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine).
- Une thrombopénie : transfusion de plaquettes (si symptomatique) et ajustement des doses de chimiothérapie.
- Une neutropénie : La prophylaxie par G-CSF est recommandée chez les patients à haut risque.
- Des thromboses veineuses : le risque lié à la maladie est majoré par le thalidomide et le lénalidomide qui peuvent nécessiter une prophylaxie antithrombotique. Il ne faut pas hésiter à prescrire une échographie Doppler à la moindre suspicion de thrombose veineuse profonde.
- Une insuffisance rénale aiguë : faire rapidement la part d'une poussée réversible (notamment par réhydratation) et d'une aggravation par néphrite tubulo-interstitielle aiguë justifiant l'hémodialyse et un avis néphrologique rapide.
- Des infections : le risque est majoré par la chimiothérapie. La prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en urgence. Il ne faut pas hésiter à initier le traitement antibiotique en cas d'infection ORL ou de pneumopathie et le traitement antiviral en cas d'herpès. En prévention, les immunoglobulines intraveineuses et une vaccination antigrippale peuvent être indiquées.

CONCLUSION

Actuellement, le traitement du myélome multiple ne se résume plus aux chimiothérapies conventionnelles. Sans permettre la guérison, la chimiothérapie intensive et l'autogreffe permettent chez les sujets jeunes une prolongation notable de la survie sans rechute.

Des progrès incontestables ont été réalisés dans la prise en charge du MM. De nouveaux inhibiteurs du protéasome (Bortézomib) et de nouveaux immunomodulateurs (Thalidomide et Lénalidomide) font espérer un nouveau gain de survie globale.

La prévention et la prise en charge des événements osseux, des infections et de l'anémie améliorent la qualité de vie. Ces innovations placent le thérapeute face à une obligation de connaissance et aux contraintes d'un choix. Ensemble, elles concourent à l'allongement global de la durée de survie dont la médiane s'élève à environ 5 ans.

A decorative rectangular frame with a double-line border. The bottom-right corner of the frame is embellished with a complex, swirling, scroll-like pattern that extends slightly beyond the frame's edge. The word "Résumés" is centered within the frame in a black, elegant script font.

Résumés

Résumé

Le myélome multiple encore appelé maladie de Kahler est une hémopathie lymphoïde maligne de la lignée des lymphocytes B, de cause inconnue, caractérisée par l'association d'une prolifération de plasmocytes tumoraux, et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale. L'atteinte osseuse, l'anémie, l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie et l'amylose sont les caractéristiques cliniques les plus fréquentes de la maladie.

L'actualité du Myélome Multiple est marquée essentiellement par deux faits. D'abord sur le plan de l'évaluation pronostique par l'apparition, depuis 2005, d'un nouveau système de classification pronostique, l'International Staging System (ISS) qu'est devenu plus largement utilisé après la démonstration de son efficacité sur des patients de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe par rapport au système Durie et Salmon. Puis, sur le plan thérapeutique par l'avènement de nouveaux agents tels que l'inhibiteur du protéasome (bortézomib) et les immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) qui a conduit à repenser totalement la stratégie thérapeutique avec obtention d'une amélioration de la survie globale.

D'autres progrès concernant l'évaluation des facteurs pronostiques, en particulier des anomalies cytogénétiques, et la reconnaissance des myélomes asymptomatiques, ont permis l'adaptation de meilleures stratégies thérapeutiques.

Summary

Multiple myeloma, also known as Kahler's disease, is a lymphoid hematologic malignancy of B cell lineage, of unknown cause, characterized by the combination of plasma cells proliferation, and secretion of monoclonal immunoglobulin. The bone lesions, anemia, kidney failure, hypercalcemia and amyloidosis are the most frequent clinical features of the disease.

Current Multiple Myeloma is characterized mainly by two facts. First, in terms of prognostic assessment by the appearance ,since 2005, a new prognostic classification system, the International Staging System (ISS) that is becoming more widely used after proving of its effectiveness in patients under 65 receiving standard treatment or autologous compared to the Durie and Salmon system. Then on the therapeutic plan, by the advent of new agents such as proteasome inhibitor (bortezomib) and immunomodulators (thalidomide and lenalidomide), which led to completely rethink the therapeutic strategy with obtaining an improvement in overall survival.

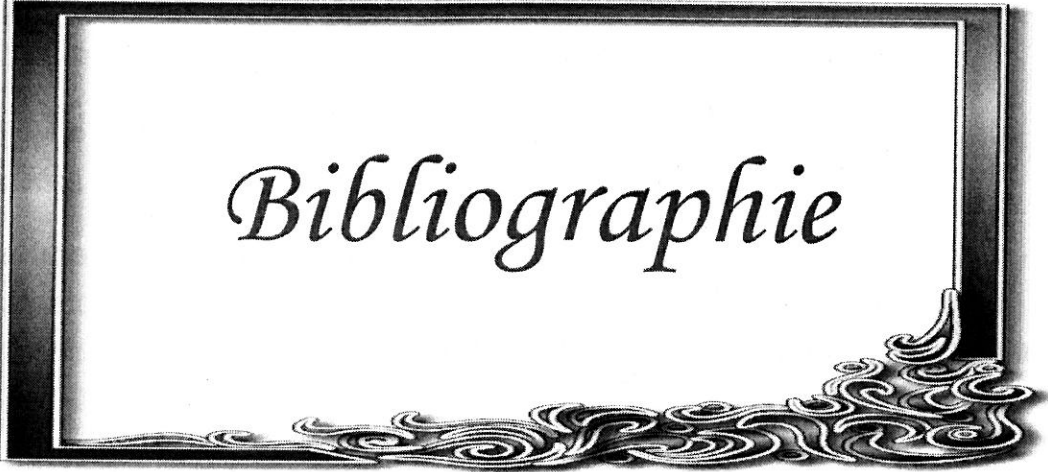
Further progress on the assessment of prognostic factors, particularly cytogenetic abnormalities, and recognition of asymptomatic myeloma, have permitted the best adaptation of therapeutic strategies.

ملخص

النقيوم المتعدد المعروف أيضا باسم مرض كالر هو مرض دموي لمفاوي خبيث من سلالة اللمفاويات باء ، لسبب مجهول ، يتميز بانتشار خلايا البلازما الورمية ، وإفراز غلوبولين مناعي حيدة النسيلة . غزو العظام وفقر الدم والفشل الكلوي ، وفرط كالسيوم الدم والداء النشواني هي السمات السريرية الأكثر شيوعا للمرض.

يتميز النقيوم المتعدد أساسا بحدثين اثنين. أولاً من حيث تقييم النذير بظهور- منذ عام 2005 ، نظام جديد لتصنيف النذير، نظام التدريب الدولي (ISS) الذي أصبح أكثر استخداما على نطاق واسع بعد إثبات فعاليته على مرضى سنهم أقل من 65 سنة و يتلقون العلاج القياسي أو الزرع الذاتي مقارنة مع نظام " دوري وسلمون ". ثم على المستوى العلاجي ، أدى مجيء عوامل جديدة مثل كابج البروتينازوم (بورتيزوميب) و مغيرمناعي (ثالييدومايد وليناليدومايد) إلى إعادة التفكير تماما في استراتيجية علاجية مع الحصول على تحسن في البقاء على قيد الحياة العامة.

أتاح المزيد من التقدم في تقييم عوامل النذير ، و بشكل خاص التشوهات الصبغية ، والتعرف على النقيوم بدون أعراض إلى تكيف أفضل الاستراتيجيات العلاجية.



Bibliographie

1. **Kyle.RA.** History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 3rd edition.(Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
2. **Kyle.RA.** History of multiple myeloma. In: Neoplastic Diseases of the Blood, 2nd edition.(Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991: 325-32.
3. **Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM.** A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009. 113 (22) : 5418-22.
4. **Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al.** Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009. 113 (22) : 5412-7.
5. **Grosbois B, Jeqo P, Attal M, et al.** Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999; 105 (3) : 768-70.
6. **Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al.** Increased risk of monoclonal gammopathy in first- degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009; 114 : 785-90.
7. **R.A. Kyle and S.V. Rajkumar,** Multiple myeloma, *N Engl J Med* 351 (2004), pp. 1860–1873.
8. **S.V. Rajkumar and R.A. Kyle,** Multiple myeloma: diagnosis and treatment, *Mayo Clin Proc* 80 (2005), pp. 1371–1382.
9. **R. Berrady, I. Benyaïch, L. Lamchachti, T. Harzy and W. Bono.** Myélome multiple chez le sujet jeune (à propos de sept cas). *Revue du Rhumatisme. Volume 73, Issues 10-11, November 2006, Page 1214 ;*
10. **Yang Y, Yaccoby S, Liu W, Langford K, Pumphrey CY, Theus A , et al.** Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo. *Blood* 2002 et 610-617, 100 .

11. **Szezepek AJ, Bergsagel PL, Axelsson L, Brown CB, Belch AR, Pilarski LM** CD34+ cells in the blood of patients with multiple myeloma express CD19 and IgH mRNA and have patient-specific IgH VDJ gene rearrangements. *Blood* 1997 et 1824-1833, 89.
12. **Harousseau JL.** International Myeloma Foundation, Revue De la maladie et des options thérapeutiques Myélome multiple. Édition 2007.
13. **Didier Bouscary, Christian Roux ,Philippe Ravaud.** Myélome multiple Manifestations cliniques , Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier 2003; 14-027-B-20.
14. **V. Eleutherakis-Papaiakovou, A. Bamias, D. Gika, A. Simeonidis, A. Pouli and A. Anagnostopoulos et al.,** Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance, *Leuk Lymphoma* 48 (2007), pp. 337–341.
15. **S.M. Korbet and M.M. Schwartz,** Multiple myeloma, *J Am Soc Nephrol* 17 (2006), pp. 2533–2545.
16. **P.W. Sanders,** Pathogenesis and treatment of myeloma kidney, *J Lab Clin Med* 124 (1994), pp. 484–488.
17. **N. Jourde-Chiche, B. Dussol, , and L. Daniel,** Kidney involvement in malignant hematologic malignancies. Diagnostic approach. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 10, October 2010, Pages 685-696 .
18. **L.M. Dember,** Amyloidosis-associated kidney disease, *J Am Soc Nephrol*. 17 (2006), pp. 3458–3471.
19. **R. Masai, H. Wakui, M. Togashi, N. Maki, H. Ohtani and A. Komatsuda et al.,** Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease, *Clin Nephrol* 71 (2009), pp. 9–20.
20. **J.L. Rosenstock, G.S. Markowitz, A.M. Valeri, G. Sacchi, G.B. Appel and V.D. D'Agati,** Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis:

distinct entities with different clinical and pathologic features, *Kidney Int* 63 (2003), pp. 1450–1461.

21. **O. Fain, M. Hamidou, P. Cacoub, B. Godeau, B. Wechsler and J. Pariès et al.**, Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients, *Arthritis Rheum* 57 (2007), pp. 1473–1480.
22. **T. Messiaen, S. Deret, B. Mougenot, F. Bridoux, P. Dequiedt and J.J. Dion et al.**, Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features en 11 patients, *Medicine (Baltimore)* 79 (2000), pp. 135.
23. **L. Madalena, M.L. Facio, M. Angerosa, M. Pandolfo, P. Bresciani and M. Alexandre et al.**, Urinary excretion of low molecular weight proteins in patients with pure monoclonal light chain proteinuria, *J Nephrol* 20 (2007), pp. 683–688.
24. **V. Batuman**, Proximal tubular injury in myeloma, *Contrib Nephrol* 153 (2007), pp. 87–104.
25. **Paradisi F, Corti G, Cinelli R** Infections in multiple myeloma. *Infect Dis Clin North Am* 2001 et 373-384, 15.
26. **Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F** Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L (+)/TRAIL (+) highly malignant plasma cells : a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002 et 1305-1313, 99.
27. **Uprichard J, Perry DJ** Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002 et 97-110, 16.
28. **Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E , et al.** Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J. Haematol* 2002 ; 117: 103-108.

29. **O.Decaux, A.Karras** et complications, Update in multiple myeloma: International response criteria and renal. *La revue de médecine interne*; Volume 30, numéro 12; pages 1080-1083 (décembre 2009).
30. **Audrey Baur Chaubert, Françoise Delacrétaz, Pierre-Michel Schmidt.** Das Multiple Myelom. *Schweiz Med Forum* 2005;5:309–316.
31. **Durie BGM, Salmon SE.** A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975 et 842-54., 36.
32. **Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J.** A new staging system for multiple myeloma.
33. **Greipp PR, Durie, BGM, et. al.** International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*.
34. **Zojer N, et al.** Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite.
35. **Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al.** Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–20.
36. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 et 359:906–17.
37. **Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, et al.** Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–31.
38. **Palumbo A, Brinchen S, Liberati AM, et al.** Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008 et 112:3107–14.

39. **Hulin C, Facon T, Rodon P, et al.** Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-70.
40. **Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al.** Thalidomide for treatment of multiple myeloma: ten years later. *Blood* 2008;111:3968-77.
41. **Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-72.
42. **Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93:560-5.
43. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
44. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.** Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: Bortezomib plus Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:650 [abstract].
45. **Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al.** Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMENA- Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459-65.
46. **Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al.** Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.

47. **Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, et al.** Thalidomide combinations improve Response rates et study., Results from the MRC IX. *Blood* 2007;110:3593 [abstract].
48. **Ludwig H, Tothova E, Hajek R, et al.** Thalidomide-dexamethasone vs Melphalanprednisone as first line treatment and thalidomide-interferon vs interferon maintenance therapy in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2007;110:529 [abstract].
49. **Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al.** Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1179-84.
50. **Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al.** A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern. Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:74.
51. **Mateos MV, Oriol A, Martinez J, et al.** Bortezomib (Velcade)-Melphalan-Prednisone (VMP) versus Velcade-Thalidomide-Prednisone (VTP) in elderly untreated multiple myeloma patients: Which is the best partner for Velcade? An alkylating or an immunomodulator agent? *Blood* 2008;112:651 [abstract].
52. **Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al.** A prospective, randomized, phase III study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) versus Bortezomib, Melphalan and Prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2008;112:652 [abstract].
53. **Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.** A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.

54. **Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al.** High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;1:183-96.
55. **Brenner H, Gonds A, Pulte D.** Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-6.
56. **Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al.** Velcade®-Dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma. Updated results of the IFM2005/01 trial. *Blood* 2007;110:450 [abstract].
57. **Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al.** Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicine-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-9.
58. **Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al.** First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:653 [abstract].
59. **Richardson P, Jagannath S, Raje N, et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as front-line therapy for patients with multiple myeloma: preliminary results of a phase ½ study. *Blood* 2007;110:187 [abstract].
60. **Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.** Superior complete response rate and progression free survival after autologous transplantation with up-front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone compared with Thalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:158 [abstract].

61. **Moreau P, Facon T, Attal M, et al.** Comparison of 200mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial. *Blood* 2002;99:731–5.
62. **Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al.** Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma:Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434–41.
63. **Roussel M, Huynh A, Moreau P, et al.** Bortezomib and high dose Melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation for de novo multiple myeloma: final results of the IFM phase II study VEL/MEL. *Blood* 2008;112:160 [abstract].
64. **Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al.** Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–94.
65. **Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al.** Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008;111:1805–10.
66. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999 et 341:1567–71.
67. **Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al.** Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005 et 352:2487–98.
68. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.** A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003 et 348:2609–17.

69. **Moreau P, Coiteux V, Hulin C, et al.** Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008 et 93:1908–11.
70. **Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al.** Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005 et 104:2141–8.
71. **Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al.** Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function *Cancer* 2005 et 103:1195–200.
72. **Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.** Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:2977–81.
73. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *NEngl JMed* 2007 et 357:2133–42.
74. **Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445–51.
75. **Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al.** Lenalidomide (Revlimid [R]), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM). *Blood* 2009;113:4137–43.
76. **Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al.** Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2767–72.
77. **P. Leif Bergsagel, Hubert Szelényi** .*Encyclopedia of Cancer*, 2003, Pages 269-274.

78. **A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu and M.J. Thun**, Cancer Statistics, 2007, CA Cancer J Clin 57 (2007), pp. 43–66.
79. **R.A. Kyle, M.A. Gertz, T.E. Witzig, J.A. Lust, M.Q. Lacy and A. Dispenzieri et al.**, Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma, Mayo Clinic Proc 78 (2003), pp. 21–33.
80. **R. Berrady, I. Benyaïch, L. Lamchachti, T. Harzy and W. Bono**, Service de Médecine Interne, CHU d'Hassan II, Fes, Maroc. Myélome multiple chez le sujet jeune (à propos de sept cas). Volume 73, Issues 10-11, November 2006, Page 1214 : s.n., Revue du Rhumatisme.
81. **Kuehl WM, Bergsagel PL**. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer. 2002;2:175-187.
82. **Vescio RA, Cao J, Hong CH, et al**. Myeloma Ig heavy chain V region sequences reveal prior antigenic selection and marked somatic mutation but no intracloal diversity. J Immunol. 1995;155:2487-2497.
83. **Kuipers J, Vaandrager JW, Weghuis DO, et al**. Fluorescence in situ hybridization analysis shows the frequent occurrence of 14q32.3 rearrangements with involvement of immunoglobulin switch regions in myeloma cell lines. Cancer Genet Cytogenet. 1999;109:99-107.
84. **Robillard N, Pellat-Deceunynck C, Bataille R**. Phenotypic characterization of the human myeloma cell growth fraction. Blood. 2005.
85. **Hallek M, Leif Bergsagel P, Anderson KC**. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. Blood. 1998;91:3-21.
86. **Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al**. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346:564-569.
87. **Kuehl WM, Bergsagel PL**. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. Nat Rev Cancer. 2002;2:175-187.

88. **Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC.** Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood*. 2004;104:607-618.
89. **Chng WJ, Van Wier SA, Ahmann GJ, et al.** A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS. *Blood*. 2005;106:2156-2161.
90. **Flactif M, Zandecki M, Lai JL, et al.** Interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) as a powerful tool for the detection of aneuploidy in multiple myeloma. *Leukemia*. 1995;9:2109-2114.
91. **Bergsagel PL, Kuehl WM.** Critical roles for immunoglobulin translocations and cyclin D dysregulation in multiple myeloma. *Immunol Rev*. 2003;194:96-104.
92. **Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J, Jr.** Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood*. 2005;106:296-303.
93. **Bergsagel PL, Kuehl WM.** Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001;20:5611-5622.
94. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121:749-757.
95. **Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al.** Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002;99:2185-2191.
96. **Fonseca R, Oken MM, Greipp PR.** The t(4, 14)(p16.3 et significance., q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined. *Blood*. 2001;98:1271-1272.

97. **Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al.** The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*.2003;102:2562-2567.
98. **Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, et al.** Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:228-233.
99. **Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al.** Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood*.2001;97:729-736.
100. **Liu P, Leong T, Quam L, et al.** Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Trial. *Blood*. 1996;88:2699-2706.
101. **Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al.** Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12:115-130.
102. **Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al.** Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12:131-144.
103. **Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al.** Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004;64:1546-1558.
104. **Dao DD, Sawyer JR, Epstein J, Hoover RG, Barlogie B, Tricot G.** Deletion of the retinoblastoma gene in multiple myeloma. *Leukemia*. 1994;8:1280-1284.
105. **Juge Morineau N, Mellerin MP, Francois S, et al.** High incidence of deletions but infrequent inactivation of the retinoblastoma gene in human myeloma cells. *BrJHaematol*. 1995;91:664-667.

106. **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.
107. **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* 2007;109:3489-3495.
108. **Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al.** Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease. progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood.* 2006;108:1724-1732.
109. **Shaughnessy J.** Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple. *Hematology.* 2005;10 Suppl 1:117-126.
110. **Ge NL, Rudikoff S.** Expression of PTEN in PTEN-deficient multiple myeloma cells abolishes tumor growth in vivo. *Oncogene.* 2000;19:4091-4095.
111. **Zhan F, Huang Y, Colla S, et al.** The molecular classification of multiple myeloma. *Blood.* 2006;108:2020-2028.
112. **Hargreaves DC, Hyman PL, Lu TT, Ngo VN, Bidgol A, Suzuki G, et al.** A coordinated change in chemokine responsiveness guides plasma cell movements. *J Exp Med* 2001;194(1):45-56.
113. **Sanz-Rodriguez F, Hidalgo A, Teixido J.** Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1. *Blood* 2001;97(2):346-51.

114. **Akiyama M, Hideshima T, Hayashi T, Tai YT, Mitsiades CS, Mitsiades N, et al.** Cytokines modulate telomerase activity in a human multiple myeloma cell line. *Cancer Res* 2002;62(13):3876-82.
115. **Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, Poulaki V, Shringarpure R, Akiyama M, et al.** Inhibition of the insulin-like growth factor receptor-1 tyrosine kinase activity as a therapeutic strategy for multiple myeloma, other hematologic malignancies, and solid tumors. *Cancer Cell* 2004;5(3):221-30.
116. **Landowski TH, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS.** Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) is associated with activation of NF-kappa B (RelB/p50) in myeloma cells. *Oncogene* 2003;22(16):2417-21.
117. **Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC.** Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004;104(3):607-18.
118. **Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, et al.** Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999;93(9):3064-73.
119. **Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341(21):1565-71.
120. **Vacca A, Ria R, Semeraro F, Merchionne F, Coluccia M, Boccarelli A, et al.** Endothelial cells in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Blood*.2003;102(9):3340-8.
121. **Vacca A, Scavelli C, Montefusco V, Di Pietro G, Neri A, Mattioli M, et al.** Thalidomide downregulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with active multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5334-46.

122. **Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Welik LE, Fonseca R, et al.** Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18(3):624-7.
123. **Croucher PI, Shipman CM, Lippitt J, Perry M, Asosingh K, Hijzen A, et al.** Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2001 et 98(13):3534-40.
124. **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 et 98(20):11581-6.
125. **Standal T, Seidel C, Hjertner O, Plesner T, Sanderson RD, Waage A, et al.** Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells. *Blood* 2002;100(8):3002-7.
126. **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. *Blood* 2000;96(2):671-5.
127. **Choi SJ, Oba Y, Gazitt Y, Alsina M, Cruz J, Anderson J, et al.** Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-alpha blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest* 2001;108(12):1833-41.
128. **Lee JW, Chung HY, Ehrlich LA, Jelinek DF, Callander NS, Roodman GD, et al.** IL-3 expression by myeloma cells increases both osteoclast formation and growth of myeloma cells. *Blood* 2004;103(6):2308-15.
129. **Zannettino AC, Farrugia AN, Kortessidis A, Manavis J, To LB, Martin SK, et al.** Elevated serum levels of stromal-derived factor-1alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. *Cancer Res* 2005;65(5):1700-9.

130. **Tarte K, De Vos J, Thykjaer T, Zhan F, Fiol G, Costes V, et al.** Generation of polyclonal plasmablasts from peripheral blood B cells: a normal counterpart of malignant plasmablasts. *Blood* 2002;100(4):1113-22.
131. **Katagiri M, Hakeda Y, Chikazu D, Ogasawara T, Takato T, Kumegawa M, et al.** Mechanism of stimulation of osteoclastic bone resorption through Gas6/Tyro 3, a receptor tyrosine kinase signaling, in mouse osteoclasts. *J Biol Chem* 2001;276(10):7376-82.
132. **Yaccoby S, Wezeman MJ, Henderson A, Cottler-Fox M, Yi Q, Barlogie B, et al.** Cancer and the microenvironment: myeloma-osteoclast interactions as a model. *Cancer Res* 2004;64(6):2016-23.
133. **Yata K, Yaccoby S.** The SCID-rab model: a novel in vivo system for primary human myeloma demonstrating growth of CD138-expressing malignant cells. *Leukemia* 2004;18(11):1891-7.
134. **Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al.** The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349(26):2483-94.
135. **Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E, et al.** Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood* 2005;106(9):3160-5.
136. **Ehrlich LA, Chung HY, Ghobrial I, Choi SJ, Morandi F, Colla S, et al.** IL-3 is a potential inhibitor of osteoblast differentiation in multiple myeloma. *Blood* 2005;106(4):1407-14.
137. **Giuliani N, Colla S, Morandi F, Lazzaretti M, Sala R, Bonomini S, et al.** Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood* 2005;106(7):2472-83.
138. **De Vos J, Couderc G, Tarte K, Jourdan M, Requirand G, Delteil MC, et al.** Identifying intercellular signaling genes expressed in malignant

plasma cells by using complementary DNA arrays. *Blood* 2001 et 98(3):771-80.

139. **Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R.** Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood*.1995;85:863-872.
140. **Urashima M, Chauhan D, Uchiyama H, Freeman GJ, Anderson KC.** CD40 ligand triggered interleukin-6 secretion in multiple myeloma. *Blood*. 1995;85:1903-1912.
141. **Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al.** Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia*. 2001;15:1950-1961.
142. **Hideshima T, Chauhan D, Richardson P, et al.** NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem*. 2002;277:16639-16647.
143. **Dankbar B, Padro T, Leo R, et al.** Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95:2630-2636.
144. **Bisping G, Leo R, Wenning D, et al.** Paracrine interactions of basic fibroblast growth factor and interleukin-6 in multiple myeloma. *Blood*. 2003;101:2775-2783.
145. **Zhang XG, Bataille R, Widjenes J, Klein B.** Interleukin-6 dependence of advanced malignant plasma cell dyscrasias. *Cancer*. 1992;69:1373-1376.
146. **Jourdan M, Mahtouk K, Veyrune JL, et al.** Delineation of the roles of paracrine and autocrine interleukin-6 (IL-6) in myeloma cell lines in survival versus cell cycle. A possible model for the cooperation of myeloma cell growth factors. *Eur Cytokine Netw*.2005;16:57-64.
147. **Lu ZY, Brailly H, Wijdenes J, Bataille R, Rossi JF, Klein B.** Measurement of whole body nterleukin-6 (IL-6) production: prediction of the efficacy of anti-IL-6 treatments. *Blood*.1995;86:3123-3131.

148. **Gaillard JP, Bataille R, Brailly H, et al.** Increased and highly stable levels of functional soluble interleukin-6 receptor in sera of patients with monoclonal gammopathy. *EurJImmunol.* 1993;23:820-824.
149. **Ludwig H, Nachbaur DM, Fritz E, Krainer M, Huber H.** Interleukin-6 is a prognostic factor in multiple myeloma [letter]. *Blood.* 1991;77:2794-2795.
150. **Bataille R, Klein B.** C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum.* 1992;35:982-984.
151. **Podar K, Anderson KC.** The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105(4):1383-95.
152. **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(2):428-35.
153. **Podar K, Tai YT, Lin BK, Narsimhan RP, Sattler M, Kijima T, et al.** Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC alpha activation. *J Biol Chem* 2002;277(10):7875-81.
154. **Lin B, Podar K, Gupta D, Tai YT, Li S, Weller E, et al.** The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Cancer Res* 2002;62(17):5019-26.
155. **Podar K, Catley LP, Tai YT, Shringarpure R, Carvalho P, Hayashi T, et al.** GW654652, the pan-inhibitor of VEGF receptors, blocks the growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Blood* 2004;103(9):3474-9.

156. **Podar K, Shringarpure R, Tai YT, Simoncini M, Sattler M, Ishitsuka K, et al.** Caveolin-1 is required for vascular endothelial growth factor-triggered multiple myeloma cell migration and is targeted by bortezomib. *Cancer Res* 2004;64(20):7500-6.
157. **Le Gouill S, Podar K, Amiot M, Hideshima T, Chauhan D, Ishitsuka K, et al.** VEGF induces Mcl-1 up-regulation and protects multiple myeloma cells against apoptosis. *Blood* 2004;104(9):2886-92.
158. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al.** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
159. **Jourdan M, Tarte K, Legouffe E, Brochier J, Rossi JF, Klein B.** Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells. *EurCytokineNetw.* 1999;10:65-70.
160. **Blade J, Filella X, Montoto S, et al.** Interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha serum levels in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2002;117:387-389.
161. **Bang S, Jeong EJ, Kim IK, Jung YK, Kim KS.** Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction. *J Biol Chem.* 2000;275:36217-36222.
162. **Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, Richardson P, Anderson KC.** The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma:therapeutic applications. *Oncogene.* 2001;20:4519-4527.
163. **Landowski TH, Olashaw NE, Agrawal D, Dalton WS.** Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) is associated with activation of NF-kappa B (RelB/p50) in myeloma cells. *Oncogene.* 2003;22:2417-2421.

164. **Jelinek DF, Aagaard-Tillery KM, Arendt BK, Arora T, Tschumper RC, Westendorf JJ.** Differential human multiple myeloma cell line responsiveness to interferon-alpha. Analysis of transcription factor activation and interleukin 6 receptor expression. *JClinInvest.* 1997;99:447-456.
165. **Jourdan M, De Vos J, Mehti N, Klein B.** Regulation of Bcl-2-family proteins in myeloma cells by three myeloma survival factors: interleukin-6, interferon-alpha and insulin-like growth factor 1. *Cell Death Differ* 2000;7(12):1244-52.
166. **Arora T, Jelinek DF.** Differential myeloma cell responsiveness to interferon-alpha correlates with differential induction of p19(INK4d) and cyclin D2 expression. *JBiolChem.* 1998;273:11799-11805.
167. **Blade J, San Miguel JF, Escudero ML, et al.** Maintenance treatment with interferon alpha-2b in multiple myeloma: a prospective randomized study from PETHEMA (Program for the Study and Treatment of Hematological Malignancies, Spanish Society of Hematology). *Leukemia.* 1998;12:1144-1148.
168. **Sawamura M, Murayama K, Ui G, et al.** Plasma cell leukaemia with alpha-interferon therapy in myeloma. *Br J Haematol.* 1992;82:631.
169. **Alexandrakis MG, Passam FH, Sfiridaki A, Kandidaki E, Roussou P, Kyriakou DS.** Elevated serum concentration of hepatocyte growth factor in patients with multiple myeloma: correlation with markers of disease activity. *Am J Hematol* 2003;72(4):229-33.
170. **Iwasaki T, Sano H.** Predicting treatment responses and disease progression in myeloma using serum vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor levels. *Leuk Lymphoma* 2003;44(8):1347-51.
171. **Derksen PW, Keehnen RM, Evers LM, van Oers MH, Spaargaren M, Pals ST.** Cell surface proteoglycan syndecan-1 mediates hepatocyte growth factor binding and promotes Met signaling in multiple myeloma. *Blood* 2002;99(4):1405-10.

172. **Tjin EP, Derksen PW, Kataoka H, Spaargaren M, Pals ST.** Multiple myeloma cells catalyze hepatocyte growth factor (HGF) activation by secreting the serine protease HGF-activator. *Blood* 2004;104(7):2172-5.
173. **Håkon H, Erming T, Toril H, et al.** c-Met signaling promotes IL-6-induced myeloma cell proliferation. *European Journal of Haematology*. 2009;82:277-287.
174. **Du W, Hattori Y, Yamada T, et al.** NK4, an antagonist of hepatocyte growth factor(HGF), inhibits growth of multiple myeloma cells: molecular targeting of angiogenic growth factor. *Blood*. 2007;109:3042-3049.
175. **De Vos J, Couderc G, Tarte K, et al.** Identifying intercellular signaling genes expressed in malignant plasma cells by using complementary DNA arrays. *Blood*. 2001;98:771-780.
176. **Mahtouk K, Jourdan M, De Vos J, et al.** An inhibitor of the EGF receptor family blocks myeloma cell growth factor activity of HB-EGF and potentiates dexamethasone or anti-IL-6 antibody-induced apoptosis. *Blood*. 2004;103:1829-1837.
177. **Mahtouk K, Cremer FW, Reme T, et al.** Heparan sulphate proteoglycans are essential for the myeloma cell growth activity of EGF-family ligands in multiple myeloma. *Oncogene*. 2006;25:7180-7191.
178. **Mahtouk K, Hose D, Reme T, et al.** Expression of EGF-family receptors and amphiregulin in multiple myeloma. Amphiregulin is a growth factor for myeloma cells. *Oncogene*. 2005;24:3512-3524.
179. **Hideshima T, Chauhan D, Hayashi T, Podar K, Akiyama M, Gupta D, et al.** The biological sequelae of stromal cell-derived factor-1alpha in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2002;1(7):539-44.
180. **Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al.** Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood*. 2007;109:2708-2717.

181. **Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al.** CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. *Blood*. 2009;113:4341-4351.
182. **Jundt F, Probsting KS, Anagnostopoulos I, et al.** Jagged1-induced Notch signaling drives proliferation of multiple myeloma cells. *Blood*. 2004;103:3511-3515.
183. **Nefedova Y, Cheng P, Alsina M, Dalton WS, Gabrilovich DI.** Involvement of Notch-1 signaling in bone marrow stroma-mediated de novo drug resistance of myeloma and other malignant lymphoid cell lines. *Blood*. 2004;103:3503-3510.
184. **Houde C, Li Y, Song L, et al.** Overexpression of the NOTCH ligand JAG2 in malignant plasma cells from multiple myeloma patients and cell lines. *Blood*. 2004;104:3697-3704.
185. **Ghoshal P, Nganga AJ, Moran-Giuati J, et al.** Loss of the SMRT/NCoR2 Corepressor Correlates with JAG2 Overexpression in Multiple Myeloma. *Cancer Res*. 2009;69:4380-4387.
186. **Nefedova Y, Sullivan DM, Bolick SC, Dalton WS, Gabrilovich DI.** Inhibition of Notch signaling induces apoptosis of myeloma cells and enhances sensitivity to chemotherapy. *Blood*. 2008;111:2220-2229.
187. **Schwarzer R, Kaiser M, Acikgoez O, et al.** Notch inhibition blocks multiple myeloma cell-induced osteoclast activation. *Leukemia*. 2008;22:2273-2277.
188. **Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, et al.** Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:6122-6127.
189. **Yasui H, Hideshima T, Ikeda H, et al.** Novel etodolac analog SDX-308 (CEP-18082) induces cytotoxicity in multiple myeloma cells associated with inhibition of betacatenin/ TCF pathway. *Leukemia*. 2007;21:535-540.

190. **Sukhdeo K, Mani M, Zhang Y, et al.** Targeting the beta-catenin/TCF transcriptional complex in the treatment of multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:7516-7521.
191. **Edwards CM, Edwards JR, Lwin ST, et al.** Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood.* 2008;111:2833-2842.
192. **Qiang Y-W, Shaughnessy JD, Jr., Yaccoby S.** Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth. *Blood.* 2008;112:374-382.
193. **Otsuki T, Yamada O, Yata K, et al.** Expression of fibroblast growth factor and FGFreceptor family genes in human myeloma cells, including lines possessing t(4, 14)(q16.3 et Citation]., q32. 3) and FGFR3 translocation [In Process. *IntJ Oncol.* 1999;15:1205-1212.
194. **Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al.** In multiple myeloma, t(4, 14)(p16 et expression., q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3. *Blood.* 2003;101:1520-1529.
195. **Paterson JL, Li Z, Wen XY, et al.** Preclinical studies of fibroblast growth factor receptor 3 as a therapeutic target in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;124:595-603.
196. **Chen J, Lee BH, Williams IR, et al.** FGFR3 as a therapeutic target of the small molecule inhibitor PKC412 in hematopoietic malignancies. *Oncogene.* 2005;24:8259-8267.
197. **Hayashi T, Hideshima T, Nguyen AN, et al.** Transforming growth factor beta receptor I kinase inhibitor down-regulates cytokine secretion and multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7540-7546.

198. **Pappa C, Miyakis S, Tsirakis G, et al.** Serum levels of Interleukin-15 and Interleukin-10 and their correlation with proliferating cell nuclear antigen in multiple myeloma. *Cytokine*. 2007;37:171-175.
199. **Henrik H-H, Anders W, Magne B.** Interleukin-15 blocks apoptosis and induces proliferation of the human myeloma cell line OH-2 and freshly isolated myeloma cells. *British Journal of Haematology*. 1999;106:28-34.
200. **Tinhofer I, Marschitz I, Henn T, Egle A, Greil R.** Expression of functional interleukin-15 receptor and autocrine production of interleukin-15 as mechanisms of tumor propagation in multiple myeloma. *Blood*. 2000;95:610-618.
201. **Brenne AT, Baade Ro T, Waage A, Sundan A, Borset M, Hjorth-Hansen H.** Interleukin-21 is a growth and survival factor for human myeloma cells. *Blood*. 2002;99:3756-3762.
202. **Menoret E, Maiga S, Descamps G, et al.** IL-21 Stimulates Human Myeloma Cell Growth through an Autocrine IGF-1 Loop. *J Immunol*. 2008;181:6837-6842.
203. **JL Harousseau.** Myélome multiple. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) , AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 4-0160, 1998, p5.
204. **International MyelomaWorking Group.** Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
205. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
206. **Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al.** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.

207. **Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
208. **Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
209. **Gregory WM, Richards MA, Malpas JS** Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma : an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 334-42.
210. **Brenner H, Gondas A, Pulte D.** Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-6.
211. **Moreau P et al.** Une étude prospective, randomisée et internationale de la phase 3 (MMY-3021), comparaison de l'administration du bortézomib par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse chez les patients souffrant de rechute du myélome multiple. Abstrait présenté lors de l'édition 2010 du congrès annuel de la société américaine de l'hématologie.
212. **Alexanian R, Dimopoulos M.** The treatment of multiple myeloma. *N Engl JMed* 1994;330:484-9.
213. **Clerc D, Fermand JP, Mariette X.** Treatment of multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2003;70:175-86.
214. **Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San MJ et al.** The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology* 2009;20(8):1303-17.
215. **Facon T, Mary JY, Hulin C, et al.** Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

216. **Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al.** Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050-3.
217. **Cancer, Balkwill F.** Cancer and the chemokine network. *Nat Rev et* 2004, 4(7):540-50.
218. **Med, Roodman GD.** Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J et* 2004, 350(16):1655-64.
219. **Chem, Yin L.** Chondroitin synthase 1 is a key molecule in myeloma cell-osteoclast interactions. *J Biol et* 2005, 280(16):15666-72.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياضة -
قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسن بالله المصطفى

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

"والله على ما أقول شهيد"



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 31

سنة: 2011

النقيوم المتعدد:

التطورات الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: إيمان الزاهيس

المزودة في 9 نونبر 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النقيوم المتعدد – وحيدة النسيلة اعتلال غامائي – الفيزيولوجيا المرضية –
التشخيص – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: سمير سياح
أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عز العرب مسرار
أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: سعد لمراني
أستاذ مبرز في علم الفيروسات