

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE MEDECINE GENERALE

TITRE :

**Myélome Multiple : Réponses thérapeutique
Au service d'hématologie CHU Tlemcen entre 2014 et 2016**

Présenté par :

Mlle MADINI Khadidja

Mme NASRI Amal

Mr BENTRARI Sidahmed

Mr BENKHALDIA Mohamed El-Bachir

Mr YUCEFI Oussama

Encadrant : Dr BENDAHMANE

Professeur responsable : Pr Mesli

(ANNÉE 2016-2017)

Remerciements

♥ *A notre dieu de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et de bonheur de lever nos mains vers le ciel et de dire hamdoulillah.*

A notre encadrant et notre responsable de stage Dr Bendahman

Maitre Assistant en Hématologie

Nous tenons à vous remercier d'avoir accordé beaucoup de votre temps précieux pour diriger ce travail avec rigueur et perspicacité et de votre disponibilité sans lesquelles ce travail n'aurait pu être accompli.

Veillez percevoir, cher maitre assistant, à travers ce travail le témoignage de notre gratitude de notre sincère respect et de notre reconnaissance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent

L'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

A notre chef de service

Pr Mesli

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

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

**A l'ensemble de l'équipe du service de l'Hématologie clinique
du CHU Tlemcen**

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
La réalisation de ce travail

Dédicace



Nous dédions cet mémoire à... 

*♥**Nos très chers parents:** Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de nous donner depuis notre naissance, durant notre enfance et même à l'âge adulte. de votre encouragement et de votre prière pour nous.*

*♥**Nos familles :***

on vous dédie ce travail et on vous souhaite une vie pleine de santé et de succès.

*♥**Nos chers amis:***

On ne peut pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer nos affections et nos pensées, vous êtes pour nous des frères et des amies sur qui on peut compter.

*Sans oublier le chouchou du groupe ♥**Mohammed**♥ ''fils de amel''
On te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.
on t'exprime à travers ce travail nos sentiments de fraternité et d'amour.*

Sommaire :

Partie théorique :

- 1- Définition : Page06
- 4-Epidémiologie : Page06
- 6-Physiopathologie : Page06
- 7-La clinique : Page07
- 10-Diagnostics différentiels : Page10
- 11-Les différents types: Page11
- 12-Les stades de Myélome Multiple:..... Page11
- 13- Options Thérapeutiques : Page12
- 14- Indications : Page16
- 15-Evolution et pronostic : Page14
- 16-Bilan de suivi : Page17

Partie pratique :

- 1-Introduction :..... page19
- 2-matérielle et Méthodes :..... page19
- 3-Résultats et discussion : page22
- 4-conclusion : Page33

Bibliographie : page34

Partie théorique

I) Définition:

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne grave (1% des cancers, 10% des hémopathies malignes) d'étiologie inconnue caractérisée par la prolifération de plasmocytes monoclonaux dans la MO sécrétant des Ig complètes ou des chaînes légères clonale envahissant la moelle osseuse.

La survie des patients a presque doublé depuis la fin des années 1990 grâce à la chimiothérapie intensive avec ré infusion de cellules souches hématopoïétiques autologues et à l'utilisation de nouvelles molécules ,il Reste néanmoins une maladie incurable.

Le comportement clinique de ce cancer varie énormément d'un malade à l'autre .Ces différences sont en partie expliquées par les anomalies chromosomiques des cellules tumorales.

II) Epidémiologie:

Le myélome Multiple a une incidence de 2/100 000 habitants par an et est responsable d'1% des décès de cause maligne. L'homme est légèrement plus touché que la femme avec un âge moyen 69 ans. La population Noire est 2X plus touchée.

En Algérie, une étude a été faite en collaboration entre le CHU au niveau du territoire national, c'est une étude épidémiologique rétrospective sur 12 ans et qui a objectivé qu'il représente 1 % de l'ensemble des cancers, et 12% des hémopathies malignes un sex ratio de 1,1.

En France, le taux d'incidence(standardise sur l'âge de la population mondiale) a augmenté de 2, entre 1980 et 2005.

Tous les facteurs de risque du myélome ne sont pas connus à ce jour. Seules les radiations ionisantes liées à des expositions accidentelles et les expositions professionnelles aux pesticides sont des facteurs de risques connus. Il existe de très rares formes familiales.

III) La physiopathologie:

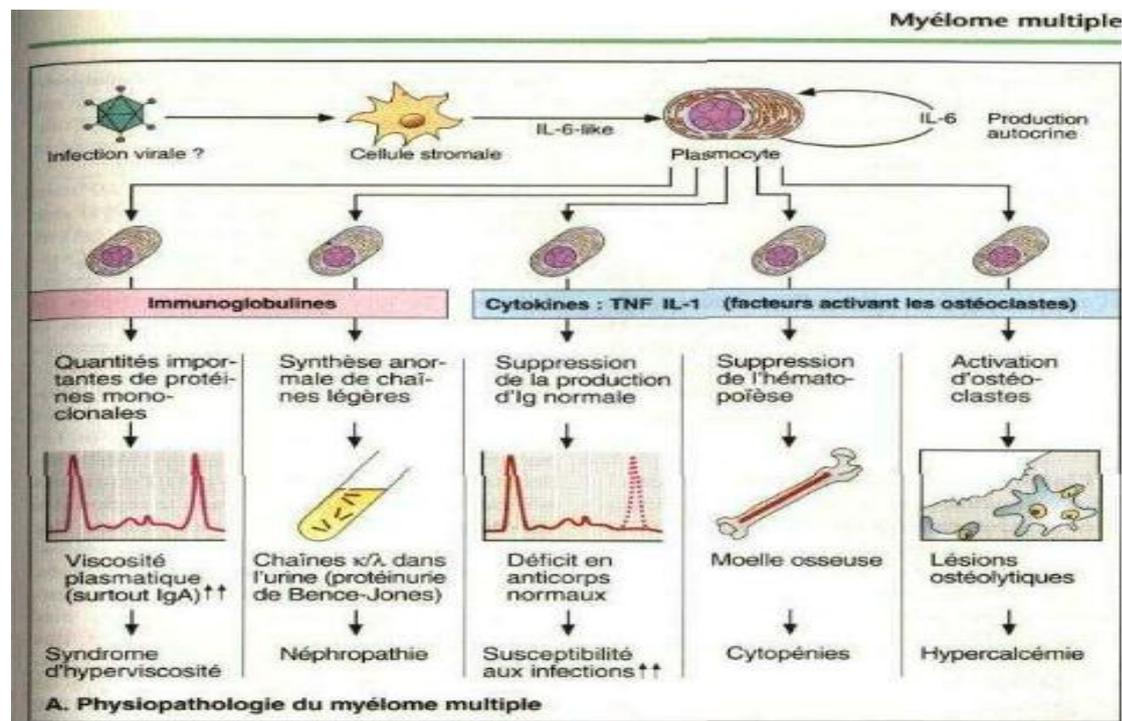
La cellule caractérisant le myelome multiple est le plasmocyte: tous les plasmocytes sécrètent le même type de chaîne lourde et/ou légère d'immunoglobuline.

L'IL6 s'est révélé être un facteur de croissance essentiel du myélome.

Les deux conséquences médullaires de la prolifération plasmocytaire sont les cytopénies périphériques et la diminution de synthèse des immunoglobulines normales.

L'atteinte osseuse du myélome résulte de la stimulation par des cytokines dont l'IL6 elle-même entraînant une hyperactivité ostéoclastique au contact des foyers tumoraux avec insuffisance ostéoblastique.

La production d'une immunoglobuline en grande quantité est responsable de la rare hyperviscosité sanguine (plus rare que dans le Waldenström) et surtout du dépôt de chaînes légères: néphropathie tubulaire et amylose viscérale. Habituellement, les immunoglobulines sont entières dans le sang périphérique, et on ne retrouve que les chaînes légères au niveau urinaire: c'est la protéinurie de Bence-Jones.



1- Schéma récapitulatif la physiopathologie du MM

IV) Diagnostic:

a-CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Le myélome multiple est une maladie très « polymorphe », toutes les disciplines médicales peuvent être confrontées aux manifestations d'un myélome non connu.

- Fortuite, lors d'un bilan
- Manifestations cliniques ou biologiques
- Complications

b-diagnostic clinique:

- Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fébricule
- Douleur osseuse, en particulier au dos, au thorax, aux côtes, aux hanches ou au crâne même des fractures osseuses.
- Infections bactériennes récurrentes ;
- Signes hématologiques : anémie et aplasie, hémorragie.
- Insuffisance rénale aiguë
- Complications neurologiques : radiculalgies symptomatiques, compressions médullaires, syndrome de « la queue de cheval », etc.
- Soif excessive, besoin d'uriner souvent, signes de déshydratation, constipation, perte d'appétit, faiblesse, somnolence, confusion, nausées et vomissements ou léthargie.

c- diagnostic Paraclinique:

1-biologie:

-FNS: l'anémie normocytaire normochrome Leuconeutropénie et thrombo-pénie sont rares au diagnostic, plus fréquentes au cours de l'évolution.

-FSP: montre une insuffisance médullaire avec au maximum aplasie, un aspect d'hématies en rouleaux à l'examen cytologique,

-Le myélogramme: montre une plasmocytose médullaire anormale. Quantitativement, elle est significative au-delà de 30% des éléments nucléés. Qualitativement, les anomalies sont l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique et l'existence d'un taux élevé de plasmoblastes parfois binucléés. La présence de corps de Russell intracytoplasmiques traduit la synthèse d'immunoglobuline.

-La VS, toujours >50mm et souvent >100mm en l'absence de contexte inflammatoire et infectieux évident est très évocatrice.

-CRP positive

-Beta 2 microglobuline souvent augmenter et qui est un element de classification ISS

-LDH est souvent augmenté

-Caryotype biolog mol fish : technique utilisée en routine pour rechercher del13,dej17p et t(4 ;14)

-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.

-Hyperprotidémie

-Electrophorèse des protides sériques:pic monoclonal

-Immuno-électrophorèse: type de l'Ig (IgG, IgA, IgM....)

-ElectroPhorèse des Protéines Urinaires (EPPU)

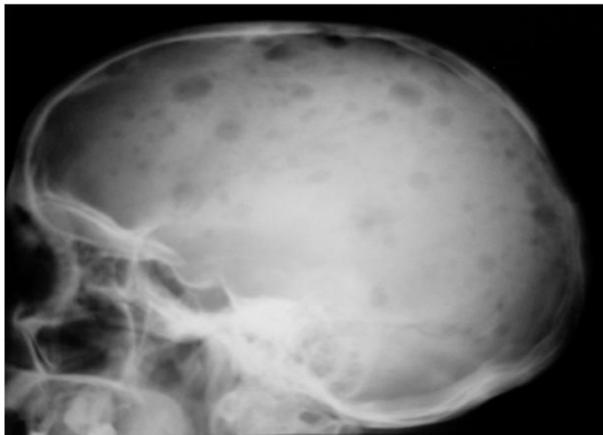
-Immunofixation des protéines urinaires

-Protéinurie de Bence Jones

2-La radiographie:

Elle est obligatoire même en l'absence d'anomalies du myélogramme: elles dépistent le possible plasmocytome. Les signes radiologiques sont recherchés par des clichés de l'ensemble du squelette comportant au moins un rachis, un crâne et un bassin. Ils sont dominés par l'ostéolyse qui représente 70% des images pathologiques observées.

Plus rares sont les formes ostéoporotiques, exceptionnelles sont les ostéocondensations. L'ostéolyse concerne la partie antérieure des corps vertébraux, entraîne la formation de géodes osseuses au niveau des os longs, ou des classiques lacunes à l'emporte-pièce (sans condensation périlacunaire) du crâne.



-Les sites pathologiques visualisés par l'imagerie sont en règle > aux sites douloureux, et intéressent les régions riches en moelle. L'absence de signes radiologiques en présence de douleurs osseuses inflammatoires fait demander une imagerie en coupes qui révèle les atteintes infraradiologiques « TDM »

-IRM du rachis et du bassin sans et avec injection de Gadolinium

-Par contre, la scintigraphie osseuse n'est d'aucun intérêt en raison de l'absence habituelle de fixation.

c-Critères diagnostiques:

On distingue des critères majeurs et des critères mineurs Ils reposent notamment sur le degré d'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse, le taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, la présence de lésions lytiques du squelette et la diminution des immunoglobulines. Le diagnostic de myélome multiple requiert, chez un patient symptomatique avec maladie progressive, un critère majeur et un critère mineur ou 3 critères mineurs.

Critères Diagnostiques

Majeurs

Plasmocytose > 30%

Plasmocytome en biopsie

Ig monoclonale

IgG > 35g/l

IgA > 20g/l

PBJ K ou λ > 1 g /24h

Mineurs

Plasmocytose > 10%

Ig monoclonale

Lésions lytiques

Diminution des Ig

IgG < 6 g/l

IgA < 1 g/l

IgM < 0.5 g/l

1 critère majeur et 1 mineur ou 3 critères mineurs

V) Diagnostics différentiels:

Cliniquement :

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance - MGUS- qui est une gammopathie monoclonale bénigne
- La maladie des chaînes lourdes alpha (syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations du pourtour méditerranéen), caractérisée par une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive accompagnée d'un syndrome de malabsorption, de diarrhées et de douleurs abdominales.
- L'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment Fc).
- La maladie de Waldenström
- L'ostéoporose
- L'hypoparathyroïdie

Devant des géodes :

- Tumeurs bénignes osseuses
- Cancers secondaires
- TBC

Devant une plasmocytose médullaire:

- Les plasmocytoses réactionnelles:
Cancers
Collagénoses
Réactions d'hypersensibilité mais caractère polyclonal en IF

VI) Les différents types:

a-Myélome multiple latent ou indolent:

Le myélome multiple latent ou indolent est aussi appelé myélome asymptomatique puisqu'il n'engendre pas du tout de symptômes. Ce type de myélome se situe entre la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le myélome multiple actif (symptomatique).

b-Myélome multiple actif:

Les personnes atteintes d'un myélome multiple actif présentent des symptômes.

c-Plasmocytome osseux solitaire:

Quand des cellules myélomateuses s'accumulent au même emplacement et forment une tumeur unique, on parle de plasmocytome.

d-Plasmocytomes solitaires multiples:

Les plasmocytomes solitaires multiples sont des plasmocytomes distincts qui affectent les os ou les tissus mous. Tous les plasmocytomes apparaissent à peu près au même moment.

Le plasmocytome extramédullaire: prend naissance à l'extérieur de la moelle osseuse (extramédullaire) dans les tissus mous.

- Myélome à chaînes légères
- Myélome non sécrétant

VIII) Les stades de Myélome Multiple:

a-Classification de Durie et Salmon:

Stade I $0,6 \times 10^{12} / m^2$ *

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)

Stade II $0,6$ à $1,2 \times 10^{12} / m^2$ *

Ni stade I, ni stade II

Stade III > $1,2 \times 10^{12} / m^2$ *

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)

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).

Masse tumorale mesurée (cellules myélomateuses en milliards/m²)*

b-SYSTÈME INTERNATIONAL DE CLASSIFICATION (ISS)

STADE I : $\beta 2M < 3.5$

ALB ≥ 3.5

STADE II : $\beta 2M < 3.5$, et

ALB < 3.5 ou

$\beta 2M 3.5 - 5.5$

STADE III : $\beta 2M > 5.5$

IX) Options Thérapeutiques:

1. Chimiothérapie
2. Chimiothérapie intensive avec greffe
3. Irradiation
4. Traitement d'entretien (interféron alpha, prednisone)
5. Traitement de soutien :
Érythropoïétine* • Antidouleur
Bisphosphonates • Facteurs de croissance
• Antibiotiques • Corset
• Exercice
• Traitement d'urgence (dialyse, plasmaphérèse, chirurgie)
6. Prise en charge des patients résistants ou réfractaires
7. Nouveaux traitements :
• Thalidomide, Revlimid®, et IMiDs de prochaine génération
en phase d'essai, p. ex., pomalidomide

a-Molécules actuellement utilisées:

Nom	Autre Dénomination	Commentaires
Melphalan* (M)**	Alkéran® (oral ou IV)	Plus efficace agent solitaire
Cyclophosphamide* (C or CY)**	Cytoxan® (oral ou IV)	Efficacité similaire au M, toxicité gastro-intestinale supérieure, mais moindre toxicité pour les cellules souches médullaires
BCNU* (B)**	Bis-chloro-Nitrosurea® (IV)	Moins efficace et plus toxique que M ou Cy, surtout médullaire et pulmonaire
Prednisone (P)**	Prednisolone® (similaire) (oral)	Le plus souvent associée à un agent alkylant. N'entraîne pas de myélosuppression.
Dexaméthasone (D)**	Decadron® (oral ou IV)	Plus efficace (mais aussi plus toxique) que la prednisone
Vincristine (V ou O)**	Oncovin® (IV)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. VAD)
Doxorubicine (A)**	Adriamycine® (IV)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. VAD, ABCM, VMCP/VBAP)
Busulphan* (B ou BU)**	Myleran® (oral ou IV)	Surtout utilisé en conditionnement à la greffe. Moins efficace et plus toxique que M
VP-16	Etoposide®	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules
Cisplatine (CP ou P)**	Platinol® (IV)	Efficacité modeste, souvent associée à d'autres molécules (ex. EDAP, DT-PACE, DCEP)
Doxorubicine pégylée liposomale *	Doxil® (IV)	Activité prometteuse en combinaison, moins toxique que A
Bortézomib (B, V, ou P)**	VELCADE® (IV)	Activité instantanée, utilisée seule ou en combinaison
Thalidomide (T)	Thalomid® (oral)	Activité instantanée, utilisée en combinaison, entre autres, avec la dexaméthasone
Lenalidomide (R ou L)	Revlimid® (oral)	Activité instantanée, utilisée en combinaison, entre autres, avec la dexaméthasone

* Agents alkylants **abréviations courantes

b-Combinaisons actuellement disponible:

MP	Première combinaison classique pour le traitement Initial
CP	Alternative au MP
ABCM	Combinaison principalement utilisée en Europe, plus particulièrement au Royaume-Uni. Peu d'effets bénéfiques supplémentaires comparativement au MP
VAD	Anciennement l'alternative la plus fréquente au MP. Maintenant de plus en plus remplacée par des combinaisons plus actives, dont les nouveaux traitements.
D ou MD ou CD	La D seule ou combinée à la M ou au C est une alternative au VAD, évitant ainsi la nécessité d'un traitement par infusion de 4 jours.
TD	(thal/dex) Combinaison initiale, maintenant remplacée par le Rev/dex aux États-Unis.
MPT	(MP plus thal) Accroît l'efficacité du protocole MP
MPR	(MP plus Revlimid®) Accroît l'efficacité du protocole MP
VMP	(MP plus VELCADE®) Approuvé par la FDA comme traitement initial
VMPT	(MP plus VELCADE® administré à une fréquence réduite, plus dose réduite de thalidomide) Accroît l'efficacité du protocole MP et réduit les neuropathies
RD ou Rd	(Rev/dex) Combinaison initiale populaire (catégorie 1 du NCCN) D= totalité de la dose dex; d= faible dose dex, une journée par semaine
MPR	(MP plus Rev) Accroît l'efficacité du protocole MP
BD ou VD	(VELCADE®/dex) Approuvé par la FDA comme traitement initial
RVD	(Revlimid®plus VELCADE® plus dex) Combinaison prometteuse au cours des derniers essais cliniques
CVD « CyborD »	(Cytoxan®plus VELCADE®plus dex) Combinaison prometteuse au cours des derniers essais cliniques pour les patients faisant une rechute

c-GREFFE

TRAITEMENT INTENSIF (TI) AVEC GREFFE DE CELLULES SOUCHES ANALOGUES:

- L'apport de la greffe autologue a été largement expertisé.
 - Les TI avec greffe de cellules souches améliorent à la fois le taux de réponse et de survie chez les patients atteints de myélome.
- Cependant, ce type d'approche n'est malheureusement pas curatif.

PLACE DE LA GREFFE ALLOGENIQUE:

- La greffe allogénique a largement été étudiée.
- Malgré les améliorations obtenues au cours des 20 dernières années, la greffe allogénique, même avec un donneur familial parfaitement compatible, reste une procédure risquée dans la prise en charge du myélome. La morbidité et la mortalité initiales sont élevées.

d-IRRADIATION :

L'irradiation est très efficace dans le traitement du myélome. Dans certains cas de lésions osseuses hyperalgiques ou de compressions nerveuses, l'irradiation localisée est rapidement efficace. L'inconvénient de l'irradiation est le dommage causé aux cellules souches de la zone irradiée. De ce fait, les irradiations à champ large doivent être proscrites.

e-TRAITEMENT D'ENTRETIEN:

Interféron Alpha :

La prednisone

Les immunomodulateurs (IMiD)

f-TRAITEMENT DE SOUTIEN:

TTT symptomatique / Soins de support

Aide au sevrage total et définitif du tabac et de l'OH

Soutien psychologique

TTT Antalgiques

Vaccination anti-grippale annuelle

Vaccination anti-pneumococique tous les 5 ans

Contre-indication des vaccins vivants atténués (fièvre jaune)

Erythropoïétine(pour l'anémie), Bisphosphonates(contre la lyse osseuse)

g-PRISE EN CHARGE DES PATIENTS RÉSISTANTS OU RÉFRACTAIRES:

la rechute, pratiquement constante, nécessitera la mise en route d'une nouvelle chimiothérapie

L'obtention d'une première rémission et la durée de cette dernière vont grandement dicter la prise en charge de la rechute. Une première rémission relativement longue (> 1 an) peut justifier l'utilisation du même schéma thérapeutique à la rechute. A l'inverse, une rechute précoce (< 6 mois) justifiera l'utilisation d'un traitement alternatif.

g-NOUVEAUX TRAITEMENTS:

La plupart des nouveaux agents thérapeutiques ne sont disponibles que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

X) Indications:

patients asymptomatiques: abstention thérapeutique

Patients symptomatiques:

Si age > 65 ans : 12 cures MPT

Si age < 65 ans : 4 cures VD puis autogreffes

XI) L'évolution et 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.

La rechute clinique:

Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses. Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l.

Hémoglobine baissant de 2 g/dl. Créatinine repassant supérieure à 20 mg/l (177 µmol/l).

Le composant monoclonal seul n'est pas pris en compte pour la rechute.

Récidive:

s'il y'a une réapparition d'un pic monoclonal ou réaugmentation du pic ou une réapparition des symptômes cliniques ou biologiques (critères CRAB) ou de tout autre nouveau symptôme.

Critères de progression:

Augmentation de 25% de l'immunoglobuline monoclonale S ou U ou du dosage des chaînes légères. Augmentation de 10% de la plasmocytose médullaire. Nouvelles lésions osseuses ou extra-osseuses. Calcémie repassant supérieure à 2,65 mmol/l.

Critères 'CRAB' :

C : hypercalcémie

R : insuffisance rénale

A : anémie

B : atteinte osseuse (Bone)

Critères de réponse:

sCR (stringent complete response : rémission complète stringente) : idem RC + immunophénotype plasmocytaire négatif. CR (rémission complète ou RC) : IG monoclonale négative dans S et U,

XII) BILAN DE SUIVI :

Suivi mensuel: Hémogramme, bilan biochimique général, CRP.

Suivi trimestriel: ajouter : Electrophorèse des protéines, immuno-fixation des protéines si disparition du pic, protéinurie des 24 h. Dosage des chaînes légères sanguines et sérothèque si justifié.

Suivi de RC : Myélogramme à faire en cas de RC immunologique pour définition de la RC vraie. Immunophénotype plasmocytaire à faire en cas de RC pour définition de la RC stringente.

Partie pratique

I) Introduction:

Le myélome multiple (MM) correspond à une prolifération plasmocytaire maligne. Il représente 10% des hémopathies malignes et 1 à 2 % de l'ensemble des cancers.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la réponse thérapeutique aux différents protocoles utilisés chez les patients suivis pour myélome multiple

II) Matérielles et Méthodes:

➤ Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 64 cas de MM sur une période de 2 ans (01 août 2014- 30 juin 2016)

➤ Lieu d'étude:

Service d'hématologie clinique de CHU de Tlemcen

➤ Population étudiée:

Tous les patients confirmés par les critères mineurs et majeurs pour le diagnostic

➤ Critères d'inclusion:

- ✓ Patients adultes.
- ✓ Patients diagnostiqués de MM.
- ✓ Patients suivis pendant la période d'étude.

➤ **Critères de non inclusion:**

- ✓ Patients qui ont commencé les cures de traitement avant la période d'étude.
- ✓ Dossiers médicaux inexploitable.

➤ **Protocole de l'étude:**

- Avant le début de l'étude, une fiche d'enquête pour chaque patient a été élaborée.
- Cette fiche comportait des informations sur le patient :
 - ✓ Données administratives : N° du dossier, nom complet, âge, sexe, date de naissance, téléphone et adresse.
 - ✓ Données cliniques : ATCD médicaux et chirurgicaux, signes.
 - ✓ Données paracliniques radiologiques et biologiques.
 - ✓ Le suivi des patients

➤ **Variables étudiées:**

- Age
- Sexe
- motif de consultation
- Les signes cliniques
- Radiologie
- Electrophorèse de protéines sériques
- Taux de plasmocyte
- Protocole thérapeutique
- Réponse au traitement de la première et la deuxième cure
- La durée de survie
- La durée de survie sans progression

➤ Saisie et analyse des données:

La gestion des données a été totalement informatisée.

Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau au fur et à mesure à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

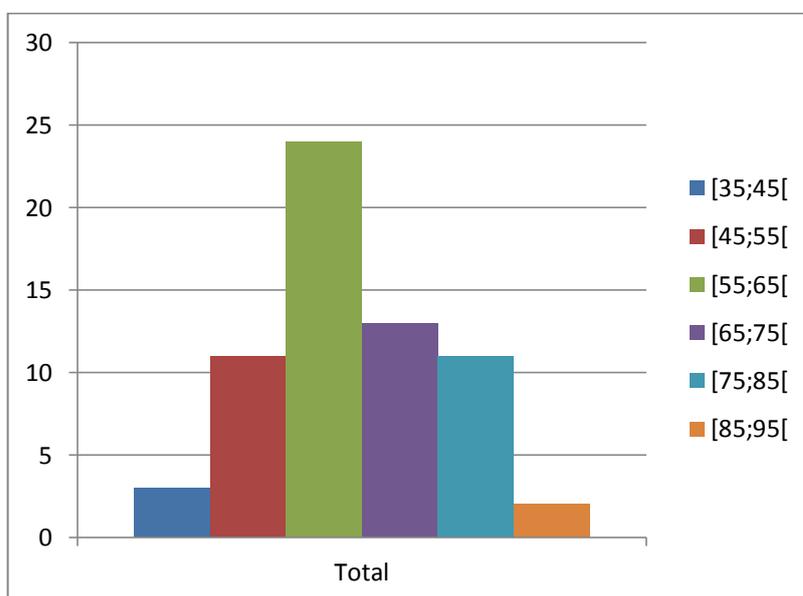
Le logiciel IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques

III) Résultats:

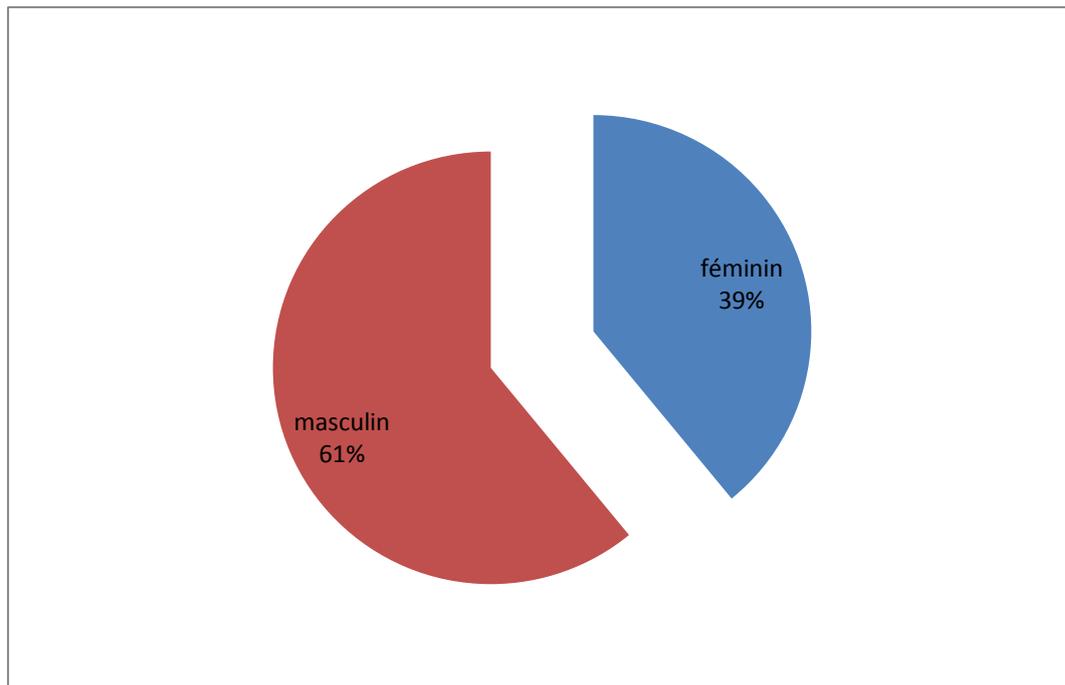
A- Descriptif :

1-L'âge:

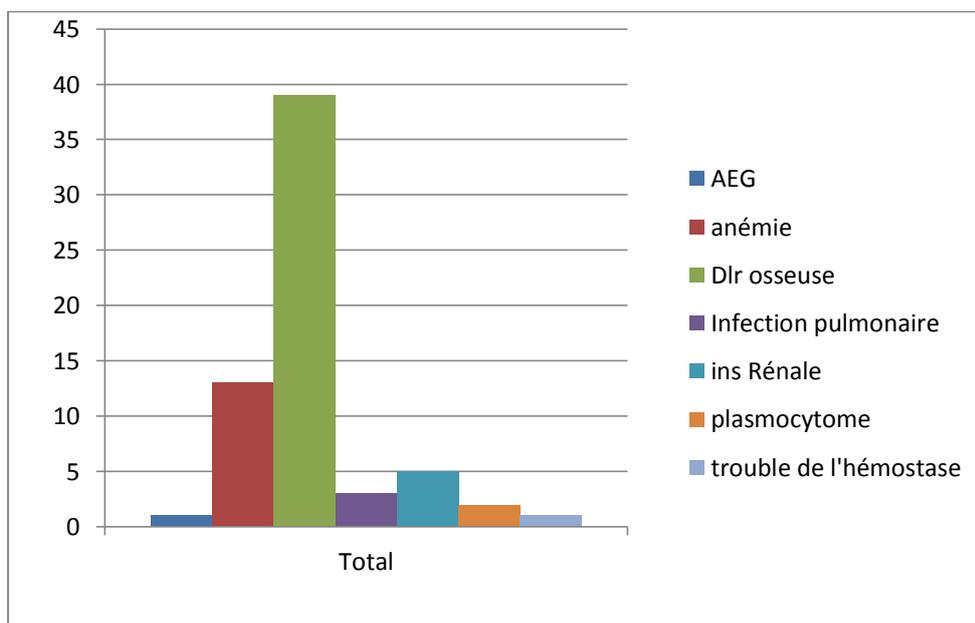
Age	nbre	pourcentage
[35;45[3	5%
[45;55[11	17%
[55;65[24	38%
[65;75[13	20%
[75;85[11	17%
[85;95[2	3%



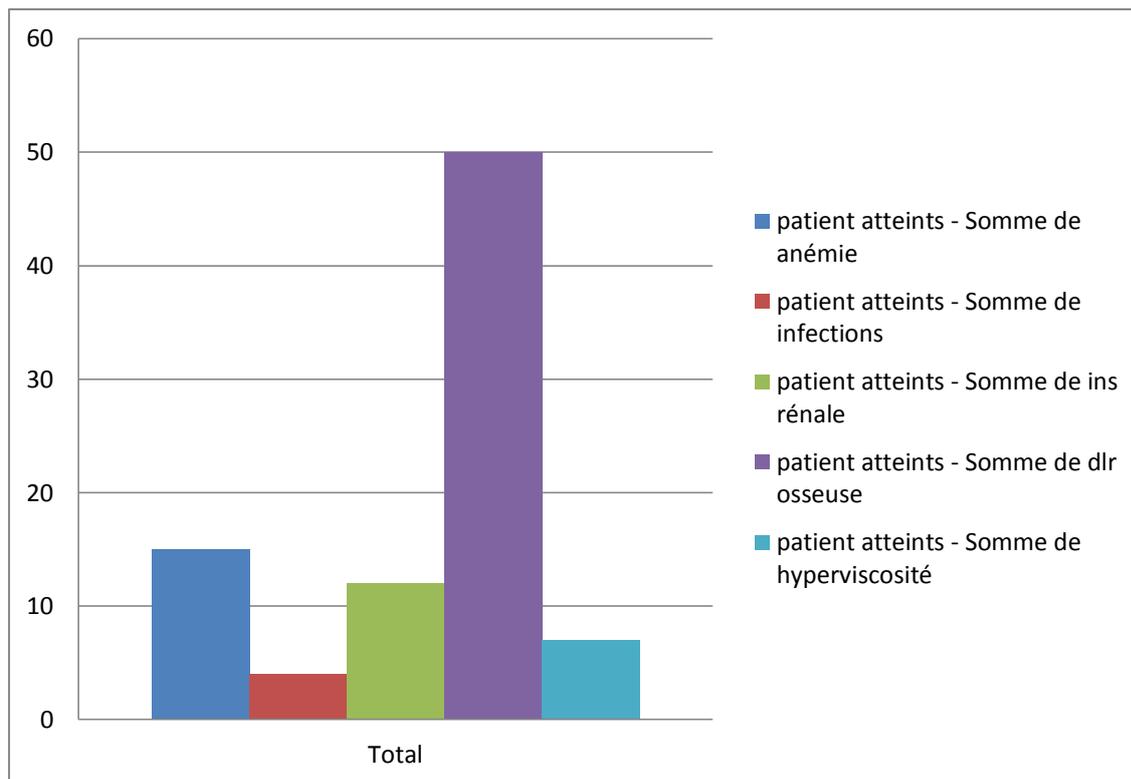
2-Le sexe:



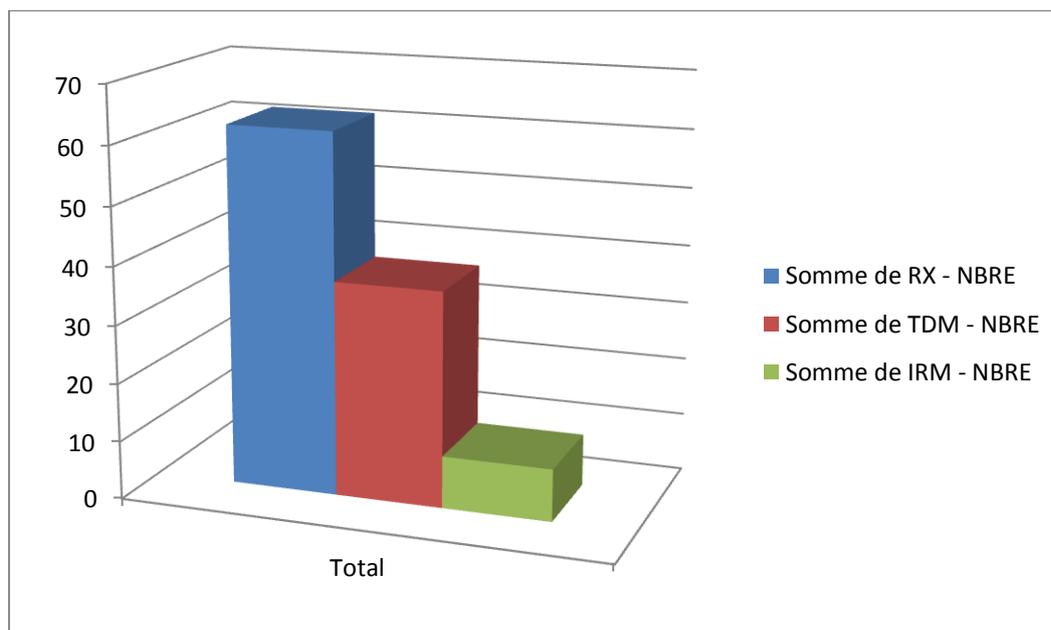
3-Le motif de consultation:



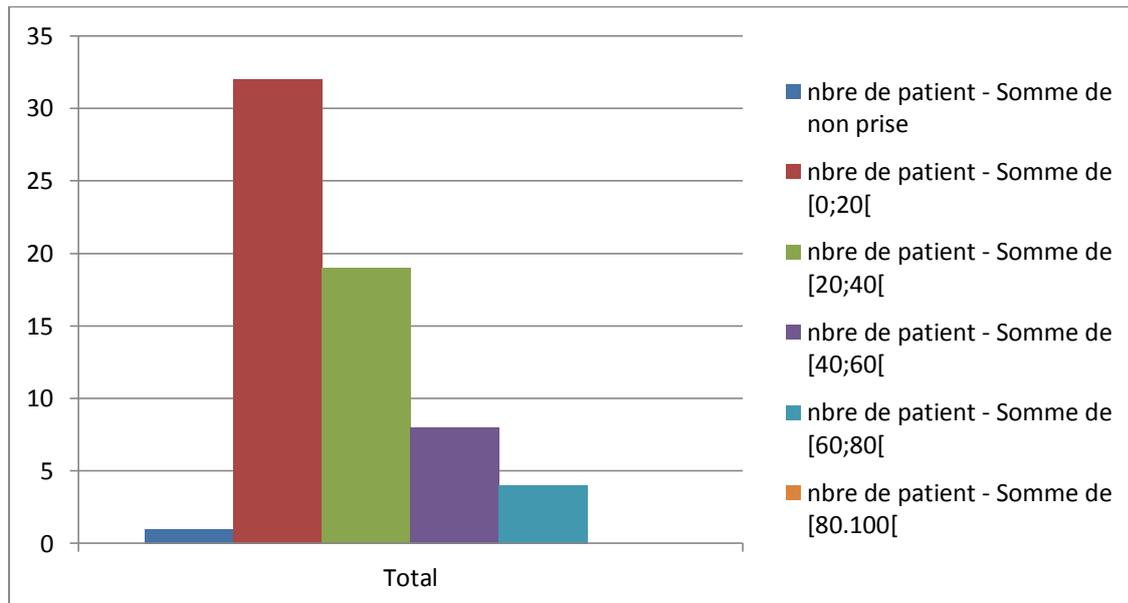
4-Signes cliniques:



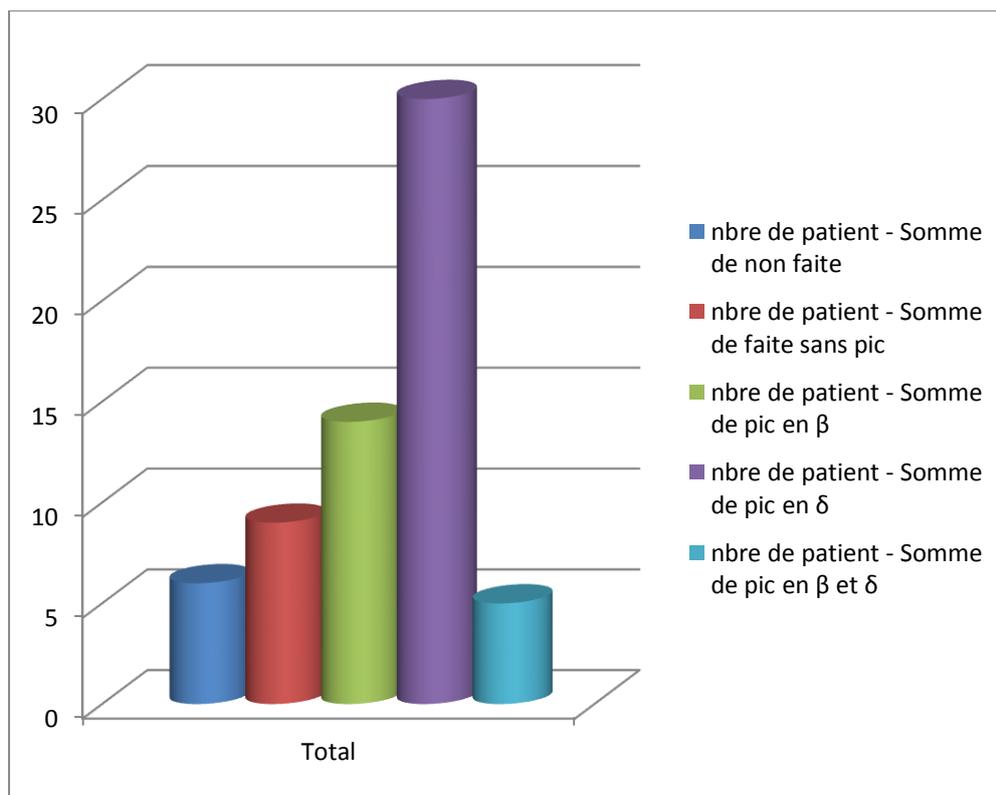
5-Radiographie:



6-Taux de plasmocytes:

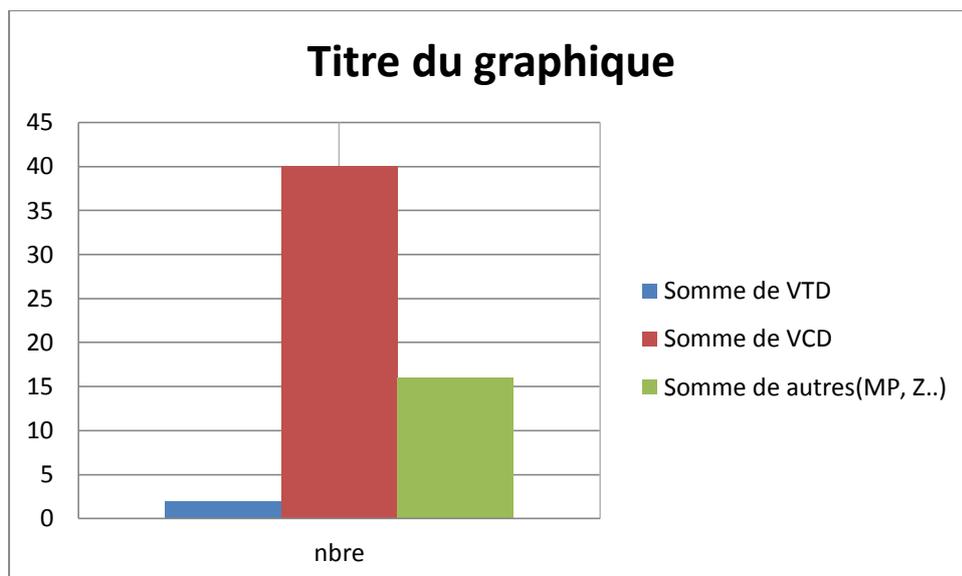


7-L'électrophorèse des protéines:

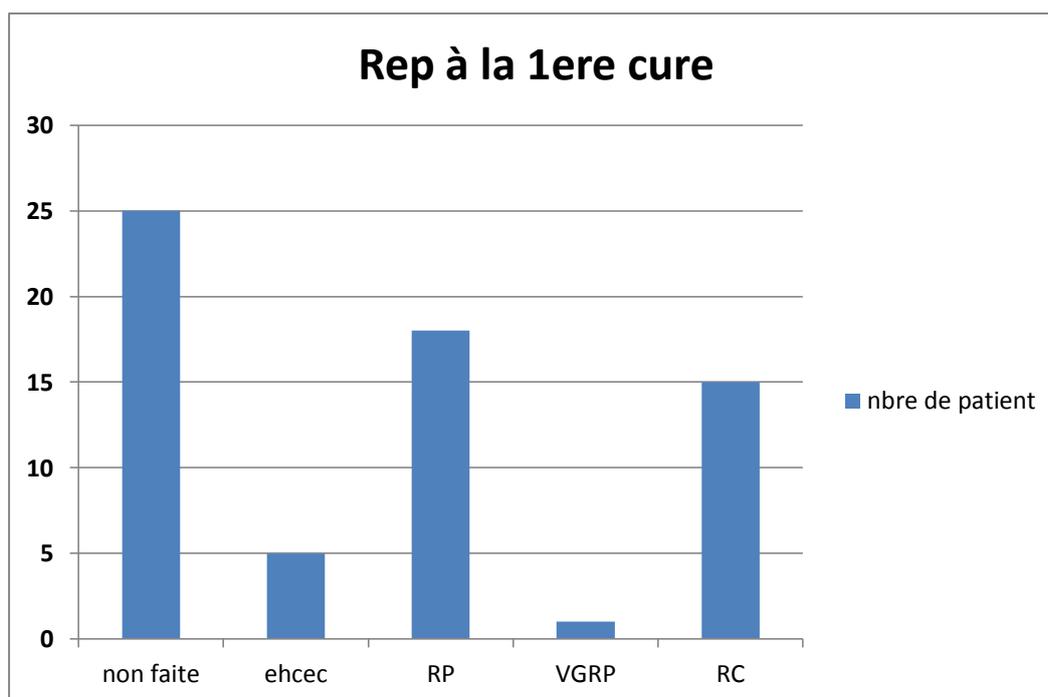


B-Réponse thérapeutique :

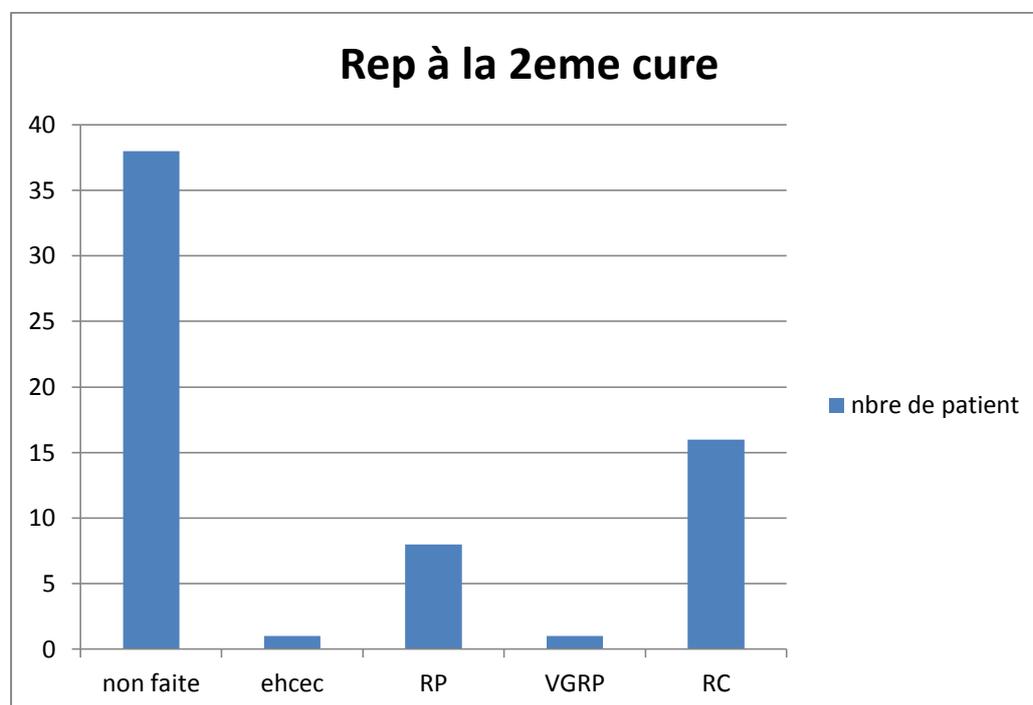
1-Protocole thérapeutique à la 1ere cure:



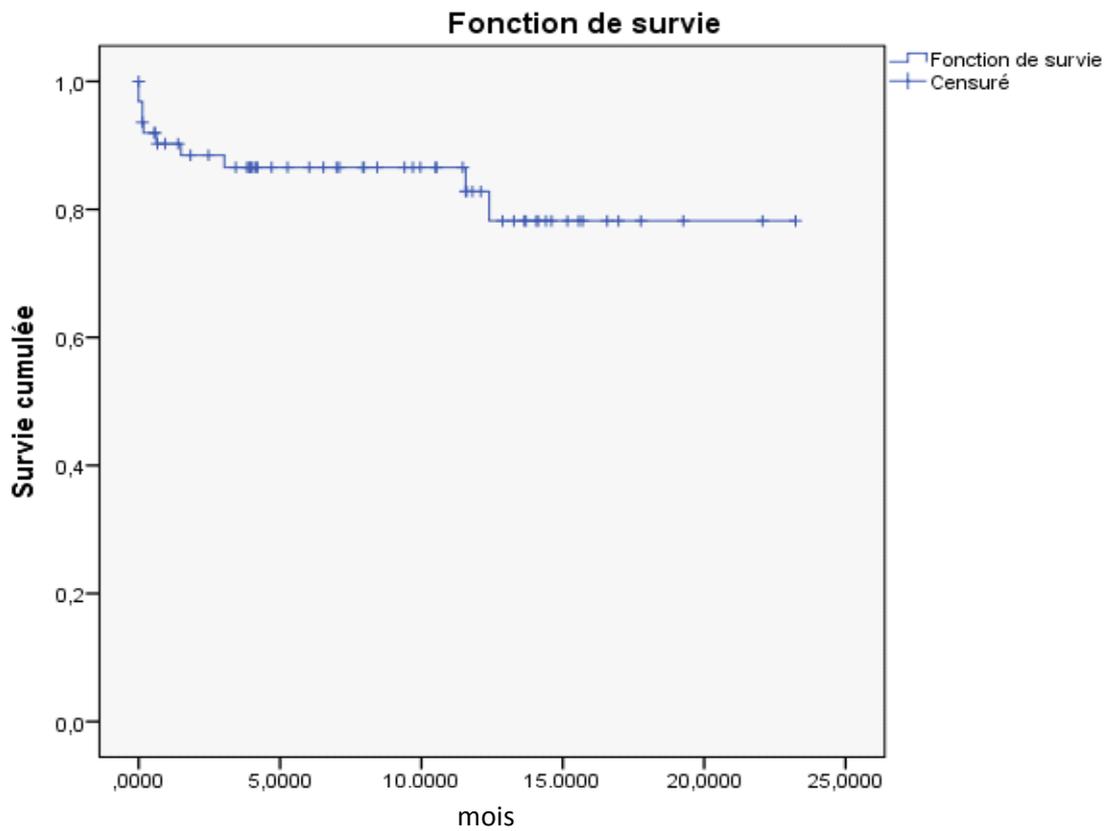
2-La réponse à la 1ère cure :



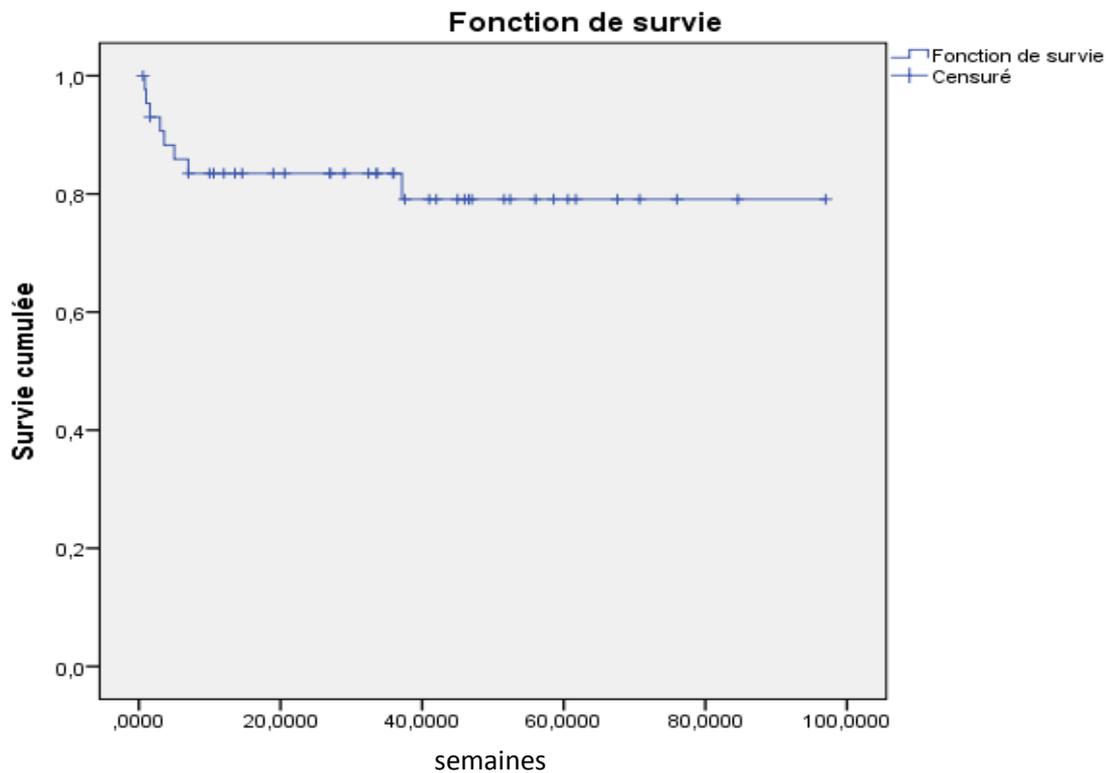
3-La réponse à la 2eme cure :



4-Le taux de survie:



5-Le taux de survie chez les patients traités:



IV) Discussion:

A- Descriptif :

1-L'âge:

Le tableau objectif que la prévalence chez les personnes qui se trouve dans la tranche d'âge entre 55 ans et 65ans est de 38% soit 24 malades face au 40 malades entre 35 ans et 95 ans qui présente 62%.

Plus précisément, il faut distinguer dans cette fourchette large les différents âges : Les malades entre 35-45 45-55 et 65 -75 75- 85 85-95 représentent la minorité (très faible prévalence).

Par contre les malades entre 55-65ans représentent la majorité (38%) soit 24 malades atteindre le myélome multiple.

2-Le sexe:

Il faut souligner que le MM a une prédominance masculine avec une prévalence de 61% face au 39% pour les femmes avec un sexe ratio qui présente le nombre des hommes/ le nombre des femmes =1,56.

3-Le motif de consultation:

Sur les 68 patients inclus dans l'étude 39 patients présentent des douleurs osseuses comme un 1er motif de consultation contre 27 patients qui présentent d'autres symptômes (l'anémie , AEG , infection pulmonaire insuffisance rénale, plasmocytome et des troubles d'hémostase) comme 1er motif de consultation.

4-Signes cliniques:

La symptomatologie principale des patients souffrent de MM est les douleurs osseuses le reste présentent une anémie , hyperviscosité , insuffisance rénale et des infections .

5-Radiographie:

L'imagerie a été faite pour tous les patients, l'examen majoritaire est la radio sur 60 patients le reste repartit entre TDM 34 patients et IRM 7 patients.

6-Taux de plasmocytes:

la majorité des patients présentent un taux des plasmocytes entre 0 et 20 soit 33 patients en comparant par le reste qui présente un taux très élevé de plasmocytes entre 20 et 80 soit 29 patients et le reste des patients n'ont pas fait l'examen.

7-L'électrophorèse des protéines:

La plupart des patients présentent un pic monoclonale en gamma soit 29 patients.

- 13 patients ont un pic en beta .
- 4 patients ont 2 pics en beta et gamma.
- 7 patients sans pic et 5 n'ont pas fait l'examen.

B-Réponse thérapeutique :

1-Protocole thérapeutique à la 1ere cure:

On a remarqué qu'on a utilisé chez la plus part des patients le protocole VCD ; soit 40 patients et chez le reste autres protocoles:

- 2 patients étaient traités par VTD
- Et 16 patients confondus entre MP, Zometra..

2-La réponse à la 1ère cure :

Le graphe objectif la réponse des malades au 1 cure qui objectif que 15 malades est en rémission complète et 17 malade en rémission partielle alors que seulement 2 malades en VGPR et 5 échec alors que 25 patient n'ont même pas fait la cure.

3-La réponse de la 2eme cure :

On remarque que le taux d'échec est diminué par rapport a la 1ere cure et le taux des malades qui refuse augmente alors que les autres paramètres reste stable ; Sachant qu'on a changé le protocole des deux patients de VCD à AT et AD, et concernant le reste on a continué par le même schéma thérapeutique.

4-Le taux de survie:

Cette courbe nous montre le nombre de patients vivants diagnostiqués pour MM objectivant que la courbe est en décroissance passant de 100% à 75 % sur une période de 2 ans « 25 % de décès »

Dont 20% décèdent dans les cinq premiers mois (80% du nombre total de décès).

5-Le taux de survie chez les patients traités:

Cette courbe nous montre le nombre de patients vivants qui ont reçus les cures de chimiothérapie objectivant que la courbe est en décroissance ; on peut la diviser en 04 phases :

- du 0 – 10eme semaine : la courbe est en dégression passant de 100% à 85%
- du 10ème au 35eme semaine : la courbe reste stable à 85%
- du 35eme semaine : la courbe est encore en dégression passant de 85% à 80%
- du 35eme au 100eme mois : courbe reste stable à 80%

On déduit qu'il reste 80% des patients vivants sans progression « sans évènements » et 20% ont répartis entre l'échec, rechute et décédé.

V) La conclusion :

Le myélome multiple est une maladie grave qui met en jeu le pronostic fonctionnel et vital des patients.

La tranche d'âge la plus touchée est de 55-65 ans et a une prédominance masculine et le motif de consultation le plus fréquent est les douleurs osseuses .

On a observé une augmentation du taux de survie à 75% pendant une période de 2 ans après la chimiothérapie (VCD , VD) .

Le MM reste une maladie incurable et leur diagnostic précoce et leur traitement augmente le taux de survie et améliore la qualité de vie.

Bibliographie:

- Berenson James R. Biology and Management of Multiple Myeloma. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. 2008; 111:2521-2526
- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. Adv Clin Chem 1970;13:335-382.
- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. Blood 1992; 80: 733-7.
- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 1992; 80: 887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. Am J Hematol 1990; 33: 86-9.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. Lancet 1989; 14:879-882.
- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. Leukemia 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. J Clin Oncol 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide:
-identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood 2001; 32: 45-59.
- Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne Billancourt, juillet 2014 .
- Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. British Journal of Haematology 2006;132(4):410-51. 9.

-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.

-Mushi NC, Anderson KC. Plasma cell neoplasms. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2015). Cancer: Principles and Practice of Oncology. (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 112: 1682-1719.

-Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. N Engl J Med. 1997; 336: 1657-1664.

-Livre d'hématologie édition MASSON.

-Les conférences d'HIPPOCRATE.

-Les conférences de l'ECN ''KB''.

-Court d'externat 4eme année médecine faculté de médecine Tlemcen ''2013-2014''.

-Des recherches mondiales publiées sur Internet.